

FT211124Mark

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olumiant 1 mg comprimidos recubiertos con película
Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película
Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olumiant 1 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de baricitinib.

Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de baricitinib.

Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de baricitinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Olumiant 1 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos de 6,75 mm de color rosa muy claro, grabados con "Lilly" en una cara y "1" en la otra.

Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos de forma oblonga, de 9 x 7,5 mm, de color rosa claro, grabados con "Lilly" en una cara y "2" en la otra.

Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos de 8,5 mm, de color rosa de intensidad media, grabados con "Lilly" en una cara y "4" en la otra.

Los comprimidos tienen una zona ahuecada en cada cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). Baricitinib se puede utilizar en monoterapia o en

combinación con metotrexato (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para los datos disponibles sobre diferentes combinaciones).

Dermatitis atópica

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y pediátricos a partir de 2 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico.

Alopecia areata

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes adultos (ver sección 5.1).

Artritis idiopática juvenil

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES sintéticos convencionales o biológicos previos:

- Artritis idiopática juvenil poliarticular (poliarticular con factor reumatoide positivo [FR+] o negativo [FR-], oligoarticular extendida)
- Artritis relacionada con entesitis, y
- Artritis psoriásica juvenil.

Baricitinib se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que este medicamento está indicado.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es recomendada para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasia maligna, para pacientes ≥ 65 años de edad y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes (ver sección 4.4). Se puede considerar una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes que no alcanzan un control adecuado de la actividad de la enfermedad con una dosis de 2 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para reducción de dosis (ver sección 5.1).

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es recomendada para pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, para pacientes ≥ 65 años de edad y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes (ver sección 4.4). Se puede considerar una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes que no alcanzan un control adecuado de la actividad de la enfermedad con una dosis de 2 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para reducción de dosis (ver sección 5.1).

Baricitinib se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de baricitinib puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos (ver sección 5.1). Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

Niños y adolescentes (a partir de 2 años de edad)

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día para pacientes que pesan 30 kg o más. Para pacientes que pesen entre 10 kg y menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. Se debe considerar una reducción a la mitad de la dosis para los pacientes que hayan logrado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con la dosis recomendada y sean aptos para reducción de dosis.

Baricitinib se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

Alopecia areata

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es recomendada para pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, para pacientes ≥ 65 años de edad y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes (ver sección 4.4). Se puede considerar una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes que no alcanzan un control adecuado de la actividad de la enfermedad con una dosis de 2 mg una vez al día. Se debe considerar una dosis de 2 mg una vez al día para los pacientes que hayan logrado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y sean aptos para reducción de dosis (ver sección 5.1).

Una vez alcanzada una respuesta estable, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos varios meses, para evitar recaídas. El balance beneficio-riesgo del tratamiento se debe reevaluar a intervalos regulares de forma individual.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 36 semanas de tratamiento.

Artritis idiopática juvenil (de 2 a menos de 18 años de edad)

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día para pacientes que pesen 30 kg o más. Para pacientes que pesen entre 10 kg y menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento.

Inicio del tratamiento

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/l, o que tienen un valor de hemoglobina menor de 8 g/dl. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores han mejorado por encima de estos límites (ver sección 4.4).

Reducción de la dosis

En pacientes que toman inhibidores potentes del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3) tales como probenecid, o con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min, la dosis recomendada se debe reducir a la mitad para pacientes pediátricos y para pacientes adultos la dosis recomendada es 2 mg (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min. En pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min, la dosis recomendada de baricitinib se debe reducir a la mitad. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años de edad es muy limitada.

Población pediátrica (menos de 2 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de baricitinib en niños menores de 2 años de edad. No se dispone de datos. Consulte la sección 4.2 más arriba para obtener información sobre la posología en niños a partir de 2 años de edad.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de baricitinib en niños menores de 18 años de edad con alopecia areata. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Baricitinib se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

Administración alternativa para niños

Para pacientes pediátricos que no pueden tragar comprimidos enteros, se puede considerar dispersar los comprimidos en agua. Se debe usar agua únicamente para dispersar el comprimido. Solo se debe dispersar el número de comprimidos necesarios para la dosis.

Si por cualquier motivo no se administra toda la suspensión, no disperse y administre otro comprimido sino que espere hasta la siguiente dosis programada.

Para consultar las instrucciones de dispersión del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Baricitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas en pacientes:

- 65 años de edad o más;
- pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como los pacientes fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo);
- pacientes con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas)

Uso de inhibidores de JAK en pacientes de 65 años de edad o más

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas en pacientes de 65 años de edad o más, observado en un estudio de gran tamaño aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), baricitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y a veces mortales en pacientes que reciben otros inhibidores de JAK.

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo (ver sección 4.8). En los estudios de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento de la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar baricitinib en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes (ver sección 4.2). Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Dado que existe una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en las poblaciones diabéticas en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes. En los pacientes mayores de 65 años de edad, baricitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento. No se debe administrar baricitinib a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se notificaron Recuentos Absolutos de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/l, Recuentos Absolutos de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/l y valores de hemoglobina < 8 g/dl en los ensayos clínicos.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o hemoglobina < 8 g/dl observados durante el control rutinario del paciente (ver sección 4.2).

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p.ej. herpes zóster, herpes simple) (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide se notificaron con más frecuencia infecciones por herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad de edad que habían sido tratados previamente con FAMES biológicos y sintéticos convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con baricitinib se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos frente al antígeno core de la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con baricitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda que todos los pacientes, y especialmente los pacientes pediátricos, tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes pediátricos y adultos tratados con baricitinib se notificaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas en adultos. Tanto en pacientes pediátricos como en adultos, los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en la actividad en sangre de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) dependientes de la dosis (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos se notificaron aumentos en la ALT y en la AST ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con baricitinib en monoterapia (ver sección 4.8).

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma.

Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido baricitinib.

En un estudio a gran escala, controlado con tratamiento activo y aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de la incidencia de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

En los pacientes mayores de 65 años de edad, pacientes que son fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo, o que presentan otros factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas), baricitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Se recomienda realizar un examen periódico de la piel a todos los pacientes, especialmente a aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

En un estudio observacional retrospectivo de baricitinib en pacientes con artritis reumatoide, se observó una mayor tasa de acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) en comparación con los pacientes tratados con inhibidores del TNF (ver sección 4.8).

En un estudio de gran tamaño, controlado con tratamiento activo y aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de la tasa de incidencia de TEV dependiente de la dosis, incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas (ver también sección 4.4 "Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE)" y "Neoplasias malignas") baricitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos de los cardiovasculares o neoplasias malignas, baricitinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos de los cardiovasculares o neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación.

Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes durante el tratamiento con baricitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Evaluar rápidamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender baricitinib en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o la indicación.

Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE)

En un estudio observacional retrospectivo de baricitinib en pacientes con artritis reumatoide, se observó una mayor tasa de MACE en comparación con los pacientes tratados con inhibidores del TNF.

En estudio de gran tamaño, controlado con tratamiento activo y aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) e ictus no mortal, con tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en comparación con los inhibidores del TNF.

Por tanto, en los pacientes mayores de 65 años de edad, pacientes que son fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo y pacientes que tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, baricitinib solo se debe utilizar si no existen alternativas terapéuticas adecuadas.

Seguimiento de pruebas analíticas

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

| Prueba analítica | Acción | Guía de seguimiento |
|--|---|--|
| Niveles de lípidos | Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia | 12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia |
| Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) | El tratamiento se debe interrumpir si $RAN < 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAN vuelva a estar por encima de este valor | Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente |
| Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) | El tratamiento se debe interrumpir si $RAL < 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAL vuelva a estar por encima de este valor | |
| Hemoglobina (Hb) | El tratamiento se debe interrumpir si $Hb < 8$ g/dl y se puede reanudar una vez que Hb vuelva a estar por encima de este valor | |
| Transaminasas hepáticas | El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos | |

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con FAMEs biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

En artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes distintos de metotrexato (p.ej. azatioprina, tacrólimus, ciclosporina) son limitados. Se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones (ver sección 4.5).

En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes (ver la sección 4.5).

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender el tratamiento de forma inmediata.

Diverticulitis

Se han notificado casos de diverticulitis y perforación gastrointestinal en ensayos clínicos y de fuentes posteriores a la comercialización (ver sección 4.8). Baricitinib debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad diverticular, especialmente en pacientes tratados de forma crónica con medicamentos concomitantes asociados con un mayor riesgo de diverticulitis: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y opioides. Se evaluará enseguida a los pacientes que presenten signos y

síntomas abdominales nuevos para la detección temprana de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

Se han notificado casos de hipoglucemia tras la iniciación de inhibidores de la cinasa Janus, incluyendo baricitinib, en pacientes que reciben medicación para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética en caso de que se produzca hipoglucemia.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores

No se ha estudiado la combinación con FAMEs biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de JAK. En artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrólimus o ciclosporina fue limitado en los ensayos clínicos, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión añadido. En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes (ver sección 4.4).

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la administración de probenecid (un inhibidor OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces el $AUC_{(0-\infty)}$ de baricitinib sin cambio en su t_{max} o C_{max} . En consecuencia, en pacientes que toman inhibidores OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada de baricitinib se debe reducir a la mitad (ver sección 4.2). No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib, sin embargo su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid y por tanto no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza por vía oxidativa. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas.

Baricitinib está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con baricitinib se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de baricitinib en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes y baricitinib no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de baricitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con baricitinib fueron aumento del colesterol LDL (26,0%), infecciones del tracto respiratorio superior (16,9%), cefalea (5,2%), herpes simple (3,2%) e infecciones del tracto urinario (2,9%). La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

Tabla de reacciones adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$). Las frecuencias que figuran en la Tabla 2 se basan en datos integrados de las indicaciones de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata a partir de ensayos clínicos en adultos y/o el entorno poscomercialización, a menos que se indique lo contrario; cuando se observan diferencias notables en la frecuencia de una reacción adversa entre indicaciones, estas se indican en las notas de pie de página que figuran debajo de la tabla.

Tabla 2. Reacciones adversas

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
|---|--|--|--|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones del tracto respiratorio superior | Herpes zóster ^b Herpes simple Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario Neumonía ^d Foliculitis ^g | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/l ^{a, d} | Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/l ^a |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hinchazón de la cara, urticaria |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipercolesterolemia ^a | | Hipertrigliceridemia ^a |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea | |
| Trastornos vasculares | | | Trombosis venosa profunda ^b |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Embolia pulmonar ^f |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas ^d Dolor abdominal ^d | Diverticulitis |
| Trastornos hepato biliares | | Aumento de ALT ≥3 x LSN ^{a, d} | Aumento de AST ≥ 3 x LSN ^{a, c} |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción Acné ^c | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de creatina fosfoquinasa > 5 x LSN ^{a, c} | Aumento de peso |

^a Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).

^b La frecuencia de infecciones por herpes zóster y trombosis venosa profunda se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

^c En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el acné y el aumento de creatina fosfoquinasa > 5 LSN fueron poco frecuentes.

^d En los ensayos clínicos en dermatitis atópica las náuseas y el aumento de ALT ≥ 3 x LSN fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos en alopecia areata, el dolor abdominal fue poco frecuente. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata, la neumonía y la trombocitosis > 600 x 10⁹ células/l fueron poco frecuentes.

^e En los ensayos clínicos en alopecia areata, el aumento de ALT ≥ 3 x LSN fue frecuente.

^f La frecuencia de embolismo pulmonar se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide y dermatitis atópica.

^g Se observó foliculitis en los ensayos clínicos en alopecia areata. Suele localizarse en la región del cuero cabelludo asociada al recrecimiento del pelo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de las náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y baricitinib (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) o baricitinib solo (4,4%). En los datos integrados de los ensayos clínicos de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los casos de dolor abdominal fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

Infecciones

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, la mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. En los ensayos que incluyeron ambas dosis, se notificaron infecciones en el 31,0 %, el 25,7 % y el 26,7 % de los pacientes de los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la combinación con metotrexato dio lugar a una mayor frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia. La frecuencia del herpes zóster fue común en artritis reumatoide, muy rara en dermatitis atópica y poco frecuente en alopecia areata. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica, hubo menos infecciones cutáneas que requirieron tratamiento con antibiótico con baricitinib que con placebo.

La incidencia de infecciones graves con baricitinib fue similar a la de placebo. La incidencia de infecciones graves se mantuvo estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones graves en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año en artritis reumatoide, 2,1 en dermatitis atópica y 0,8 en alopecia areata. La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Se notificaron aumentos en la actividad en sangre de ALT y AST dependientes de la dosis en ensayos extendidos más allá de la semana 16. Las elevaciones de la ALT/AST se mantuvieron estables a lo largo del tiempo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas ≥ 3 x LSN fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes con artritis reumatoide, la combinación de baricitinib con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, como el metotrexato, tuvo como resultado una mayor frecuencia de estas elevaciones.

Elevaciones de lípidos

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, colesterol LDL y lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL). No hubo cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo en artritis reumatoide. El colesterol total medio y el colesterol LDL medio aumentaron hasta la semana 52 en los pacientes con dermatitis atópica y alopecia areata. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de los triglicéridos dependientes de la dosis. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata no hubo aumento de los niveles de triglicéridos.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

Creatina fosfoquinasa (CPK)

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de CPK dependientes de la dosis. La CPK media aumentó a las 4 semanas y se mantuvo a partir de entonces en valores más altos que los valores

basales. En todas las indicaciones, la mayoría de los casos de elevaciones de CPK > 5 x LSN fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos, no hubo casos confirmados de rhabdomiólisis.

Neutropenia

Los recuentos medios de neutrófilos disminuyeron a las 4 semanas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más bajo que el valor basal. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN < 1 x 10⁹ células/l.

Trombocitosis

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en los recuentos medios de plaquetas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Un total de 220 pacientes desde 2 a menos de 18 años de edad estuvieron expuestos a alguna dosis de baricitinib en el programa del ensayo clínico de artritis idiopática juvenil, lo que representa una exposición de 326 pacientes-año.

En pacientes pediátricos tratados con baricitinib en el periodo de retirada aleatoria doble ciego controlado con placebo del ensayo clínico de artritis idiopática juvenil (n=82), la cefalea fue muy frecuente (11 %), la neutropenia < 1000 células/mm³ fue frecuente (2,4 %, un paciente) y la embolia pulmonar fue frecuente (1,2 %, un paciente).

Dermatitis atópica pediátrica

La evaluación de seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad del ensayo de fase III BREEZE-AD-PEDS en el que 466 pacientes de entre 2 y 18 años de edad recibieron alguna dosis de baricitinib. En general, el perfil de seguridad en estos pacientes fue comparable al observado en la población adulta. La neutropenia (< 1 x 10⁹ células/l) fue más frecuente (1,7%) en comparación con los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 40 mg y dosis múltiples de hasta 20 mg diarios durante 10 días a pacientes adultos en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de dosis. No se identificaron toxicidades específicas. Los datos farmacocinéticos de una dosis única de 40 mg en voluntarios sanos indican que más del 90% de la dosis administrada se espera que se elimine en 24 horas. En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AF02

Mecanismo de acción

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3 con valores de IC₅₀ de 5,9; 5,7; 53 y > 400 nM, respectivamente.

Las Janus quinasas (JAK) son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de STAT.

Efectos farmacodinámicos

Inhibición de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6

La administración de baricitinib tuvo como resultado una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 en todo el torrente sanguíneo de voluntarios sanos con una inhibición máxima observada 2 horas después de la administración, volviendo a un estado próximo al basal a las 24 horas.

Inmunoglobulinas

Los valores medios en suero de IgG, IgM e IgA disminuyeron 12 semanas después del inicio del tratamiento y se mantuvieron estables en un valor inferior al valor basal hasta al menos 104 semanas. Para la mayoría de los pacientes, los cambios en las inmunoglobulinas se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

Linfocitos

El recuento absoluto de linfocitos promedio aumentó 1 semana después del inicio del tratamiento, volvió al valor basal en la semana 24, y después permaneció estable durante al menos 104 semanas. Para la mayoría de los pacientes, los cambios en el recuento de linfocitos se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

Proteína C-reactiva

En pacientes con artritis reumatoide se observaron descensos en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en suero a partir de 1 semana después de iniciar el tratamiento y se mantuvieron durante el tratamiento.

Creatinina

En ensayos clínicos, baricitinib indujo un aumento medio en los niveles de creatinina sérica de 3,8 µmol/l después de dos semanas de tratamiento, que permaneció estable a partir de entonces. Esto puede ser debido a la inhibición de la secreción de creatinina por baricitinib en los túbulos renales. En consecuencia, las estimaciones de la tasa de filtración glomerular basadas en la creatinina sérica se pueden reducir ligeramente, sin pérdida real de la función renal o aparición de reacciones adversas renales. En alopecia areata, la creatinina sérica media siguió aumentando hasta la semana 52. En dermatitis atópica y alopecia areata, baricitinib se asoció con una disminución de la cistatina C (también utilizada para estimar la tasa de filtración glomerular) en la semana 4, sin que se observaran disminuciones adicionales a partir de entonces.

Modelos de piel in vitro

En un modelo de piel humana in vitro tratado con citoquinas proinflamatorias (IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib redujo la expresión de pSTAT3 en los queratinocitos epidérmicos y aumentó la expresión de la filagrina, una proteína que desempeña un papel en la función de barrera de la piel y en la patogénesis de la dermatitis atópica.

Estudio con vacunas

La influencia de baricitinib sobre la respuesta humoral a vacunas inactivadas se evaluó en 106 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento estable con baricitinib 2 o 4 mg, que recibieron la vacuna inactivada antineumocócica o antitetánica. La mayoría de estos pacientes (n = 94) fueron tratados de forma concomitante con metotrexato. Para la población total, la vacuna antineumocócica produjo una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 68% de los pacientes (IC del 95%: 58,4%, 76,2%). Con la vacuna antitetánica se consiguió una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 43,1% de los pacientes (IC del 95%: 34%, 52,8%).

Eficacia clínica

Artritis reumatoide

La eficacia y seguridad de baricitinib administrado una vez al día se evaluó en 4 ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, multicéntricos en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave diagnosticados de acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2010 (Tabla 3). Se requería la presencia de al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas en estado basal. Todos los pacientes que completaron estos ensayos eran aptos para ser reclutados en un estudio de extensión a largo plazo por un periodo de hasta 7 años de tratamiento adicional.

Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos

| Nombre Ensayo (Duración) | Población (Número) | Grupos de tratamiento | Resumen de las principales medidas de resultado |
|---------------------------------|--------------------------------|---|---|
| RA-BEGIN (52 semanas) | Naïve a MTX ¹ (584) | <ul style="list-style-type: none">• Baricitinib 4 mg QD• Baricitinib 4 mg QD + MTX• MTX | <ul style="list-style-type: none">• Variable primaria: ACR20 a la semana 24• Función física (HAQ-DI)• Progresión radiográfica (mTSS)• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI) |
| RA-BEAM (52 semanas) | MTX-RI ² (1305) | <ul style="list-style-type: none">• Baricitinib 4 mg QD• Adalimumab 40 mg SC Q2W• Placebo <p>Todos los pacientes con tratamiento de fondo con MTX</p> | <ul style="list-style-type: none">• Variable primaria: ACR20 a la semana 12• Función física (HAQ-DI)• Progresión radiográfica (mTSS)• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)• Rigidez Matutina de las Articulaciones |
| RA-BUILD (24 semanas) | FAMEc-RI ³ (684) | <ul style="list-style-type: none">• Baricitinib 4 mg QD• Baricitinib 2 mg QD• Placebo <p>Tratamiento de fondo con FAMEc⁵ a una dosis estable al ser incluidos en el ensayo</p> | <ul style="list-style-type: none">• Variable primaria: ACR20 a la semana 12• Función física (HAQ-DI)• Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI)• Progresión radiográfica (mTSS)• Rigidez Matutina de las Articulaciones |
| RA-BEACON (24 semanas) | antiTNF-RI ⁴ (527) | <ul style="list-style-type: none">• Baricitinib 4 mg QD• Baricitinib 2 mg QD• Placebo <p>Tratamiento de fondo con FAMEc⁵</p> | <ul style="list-style-type: none">• Variable primaria: ACR20 a la semana 12• Función física (HAQ-DI)• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI) |

Abreviaturas: RI = respuesta inadecuada; QD = Una vez al día; Q2W = Una vez cada 2 semanas; SC = Vía subcutánea; ACR = American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología); SDAI = Simplified Disease Activity Index (Índice Simplificado de Actividad de la Enfermedad); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad); mTSS = modified Total Sharp Score (Índice Total de Sharp modificado)

¹ Pacientes que habían recibido menos de 3 dosis de MTX; naïve a otros FAMEs convencionales o biológicos

² Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a MTX (+/- otros FAMEc); naïve a biológicos

³ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a ≥ 1 FAMEc; naïve a biológicos

⁴ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a ≥ 1 FAMEb; incluyendo al menos un antiTNF

⁵ Los FAMEc concomitantes más frecuentes incluyeron MTX, hidroxicloroquina, leflunomida y sulfasalazina

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con baricitinib 4 mg una vez al día alcanzaron una respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativa mayor a las 12 semanas en comparación con placebo, metotrexato (MTX) o adalimumab (Tabla 4). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las medidas con respuestas significativamente mayores observadas a partir de la semana 1. Se observaron tasas de respuesta continuas, duraderas, con respuestas ACR20/50/70 que se mantuvieron durante al menos 2 años incluyendo el estudio de extensión a largo plazo.

El tratamiento con baricitinib 4 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado mejoras significativas en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluaciones globales por el paciente y por el médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR, en comparación con placebo, MTX o adalimumab.

No se observaron diferencias relevantes en relación a la eficacia y seguridad en subgrupos definidos por tipos de FAMEs concomitantes utilizados en combinación con baricitinib.

Remisión y baja actividad de la enfermedad

Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes alcanzó remisión cuando fue tratada con baricitinib 4 mg en comparación con placebo o MTX (SDAI $\leq 3,3$ y CDAI [*Clinical Disease Activity Index*, CDAI por sus siglas en inglés] $\leq 2,8$) o baja actividad de la enfermedad o remisión (DAS28-VSG o DAS28-PCRus $\leq 3,2$ y DAS28-VSG o DAS28-PCRus $< 2,6$ [*disease activity score*, DAS por sus siglas en inglés; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCRus, Proteína C-reactiva ultrasensible]) en las semanas 12 y 24 (Tabla 4).

Se observaron mayores tasas de remisión en comparación con placebo a partir de la semana 4. Las tasas de remisión y baja actividad de la enfermedad se mantuvieron durante al menos 2 años. Los datos del estudio de extensión a largo plazo de hasta 6 años de seguimiento indican unas tasas duraderas de baja actividad de la enfermedad/remisión.

Tabla 4: Respuesta, remisión y función física

| Ensayo | RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX | | | RA-BEAM Pacientes MTX-RI | | | RA-BUILD Pacientes FAMEc-RI | | | RA-BEACON Pacientes antiTNF-RI | | |
|---|--------------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------|--------------|---------------------|--------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------|--------------|--------------|
| | MTX | BARI 4 mg | BARI 4 mg + MTX | PBO | BARI 4 mg | ADA 40 mg Q2W | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg |
| N | 210 | 159 | 215 | 488 | 487 | 330 | 228 | 229 | 227 | 176 | 174 | 177 |
| ACR20: | | | | | | | | | | | | |
| Semana 12 | 59 % | 79 %*** | 77 %*** | 40 % | 70 %***† | 61 %*** | 39 % | 66 %*** | 62 %*** | 27 % | 49 %*** | 55 %*** |
| Semana 24 | 62 % | 77 %** | 78 %*** | 37 % | 74 %***† | 66 %*** | 42 % | 61 %*** | 65 %*** | 27 % | 45 %*** | 46 %*** |
| Semana 52 | 56 % | 73 %*** | 73 %*** | | 71 %†† | 62 % | | | | | | |
| ACR50: | | | | | | | | | | | | |
| Semana 12 | 33 % | 55 %*** | 60 %*** | 17 % | 45 %***†† | 35 %*** | 13 % | 33 %*** | 34 %*** | 8 % | 20 %** | 28 %*** |
| Semana 24 | 43 % | 60 %** | 63 %*** | 19 % | 51 %*** | 45 %*** | 21 % | 41 %*** | 44 %*** | 13 % | 23 %* | 29 %*** |
| Semana 52 | 38 % | 57 %*** | 62 %*** | | 56 %† | 47 % | | | | | | |
| ACR70: | | | | | | | | | | | | |
| Semana 12 | 16 % | 31 %*** | 34 %*** | 5 % | 19 %***† | 13 %*** | 3 % | 18 %*** | 18 %*** | 2 % | 13 %*** | 11 %** |
| Semana 24 | 21 % | 42 %*** | 40 %*** | 8 % | 30 %***† | 22 %*** | 8 % | 25 %*** | 24 %*** | 3 % | 13 %*** | 17 %*** |
| Semana 52 | 25 % | 42 %*** | 46 %*** | | 37 % | 31 % | | | | | | |
| DAS28-PCRus ≤ 3,2: | | | | | | | | | | | | |
| Semana 12 | 30 % | 47 %*** | 56 %*** | 14 % | 44 %***†† | 35 %*** | 17 % | 36 %*** | 39 %*** | 9 % | 24 %*** | 32 %*** |
| Semana 24 | 38 % | 57 %*** | 60 %*** | 19 % | 52 %*** | 48 %*** | 24 % | 46 %*** | 52 %*** | 11 % | 20 %* | 33 %*** |
| Semana 52 | 38 % | 57 %*** | 63 %*** | | 56 %† | 48 % | | | | | | |
| SDAI ≤ 3,3: | | | | | | | | | | | | |
| Semana 12 | 6 % | 14 %* | 20 %*** | 2 % | 8 %*** | 7 %*** | 1 % | 9 %*** | 9 %*** | 2 % | 2 % | 5 % |
| Semana 24 | 10 % | 22 %** | 23 %*** | 3 % | 16 %*** | 14 %*** | 4 % | 17 %*** | 15 %*** | 2 % | 5 % | 9 %** |
| Semana 52 | 13 % | 25 %** | 30 %*** | | 23 % | 18 % | | | | | | |
| CDAI ≤ 2,8: | | | | | | | | | | | | |
| Semana 12 | 7 % | 14 %* | 19 %*** | 2 % | 8 %*** | 7 %** | 2 % | 10 %*** | 9 %*** | 2 % | 3 % | 6 % |
| Semana 24 | 11 % | 21 %** | 22 %** | 4 % | 16 %*** | 12 %*** | 4 % | 15 %*** | 15 %*** | 3 % | 5 % | 9 %* |
| Semana 52 | 16 % | 25 %* | 28 %** | | 22 % | 18 % | | | | | | |
| HAQ-DI Diferencia Mínima Clínicamente Importante (disminución en la puntuación HAQ-DI ≥ 0,30): | | | | | | | | | | | | |
| Semana 12 | 60 % | 81 %*** | 77 %*** | 46 % | 68 %*** | 64 %*** | 44 % | 60 %*** | 56 %** | 35 % | 48 %* | 54 %*** |
| Semana 24 | 66 % | 77 %* | 74 % | 37 % | 67 %***† | 60 %*** | 37 % | 58 %*** | 55 %*** | 24 % | 41 %*** | 44 %*** |
| Semana 52 | 53 % | 65 %* | 67 %** | | 61 % | 55 % | | | | | | |

Nota: Las proporciones de respondedores en cada momento de evaluación se basan en aquellos inicialmente aleatorizados a tratamiento (N). Los pacientes que abandonaron o que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados como no respondedores a partir de entonces.

Abreviaturas: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; RI = respuesta inadecuada; MTX = metotrexato; PBO = Placebo

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN)

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vs. adalimumab

Respuesta radiográfica

El efecto de baricitinib sobre la progresión del daño estructural articular se evaluó radiológicamente en los ensayos RA-BEGIN, RA-BEAM y RA-BUILD, y se evaluó utilizando el Índice Total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular.

El tratamiento con baricitinib 4 mg tuvo como resultado una inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular (Tabla 5). Los análisis de los índices de erosión y de disminución del espacio articular fueron consistentes con los índices globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS ≤ 0) fue significativamente mayor con baricitinib 4 mg en comparación con placebo en las semanas 24 y 52.

Tabla 5. Cambios radiográficos

| Ensayo | RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX | | | RA-BEAM Pacientes MTX-RI | | | RA-BUILD Pacientes FAMEc-RI | | |
|--|-----------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------|--------------|---------------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| | MTX | BARI 4 mg | BARI 4 mg + MTX | PBO ^a | BARI 4 mg | ADA 40 mg Q2W | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg |
| Índice Total de Sharp modificado, cambio medio desde el estado basal: | | | | | | | | | |
| Semana 24 | 0,61 | 0,39 | 0,29* | 0,90 | 0,41*** | 0,33*** | 0,70 | 0,33* | 0,15** |
| Semana 52 | 1,02 | 0,80 | 0,40** | 1,80 | 0,71*** | 0,60*** | | | |
| Proporción de pacientes sin progresión radiográfica^b: | | | | | | | | | |
| Semana 24 | 68 % | 76 % | 81 %** | 70 % | 81 %*** | 83 %*** | 74 % | 72 % | 80 % |
| Semana 52 | 66 % | 69 % | 80 %** | 70 % | 79 %** | 81 %** | | | |

Abreviaturas: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; RI = respuesta inadecuada;
MTX = metotrexato; PBO = Placebo

^a Datos de placebo a la semana 52 derivados de la extrapolación lineal

^b No progresión, definido como cambio en mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con baricitinib 4 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado una mejoría significativa en la función física (HAQ-DI) y dolor (0-100 escala visual analógica), en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab). Las mejorías se observaron a partir de la semana 1, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvieron hasta 52 semanas.

En los ensayos RA-BEAM y RA-BUILD, el tratamiento con baricitinib 4 mg tuvo como resultado una mejora significativa en la media de la duración y gravedad de la rigidez articular matutina evaluada utilizando registros diarios electrónicos de pacientes, en comparación con placebo o adalimumab.

En todos los ensayos, los pacientes tratados con baricitinib notificaron mejorías en la calidad de vida mediante la evaluación del componente físico a través del Cuestionario de Salud (SF-36); y en fatiga, medida a través de la escala de Fatiga para la Evaluación Funcional en el Tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACIT-F).

Baricitinib 4 mg vs. 2 mg

Las diferencias en eficacia entre las dosis de 4 mg y de 2 mg fueron más notables en la población con respuesta inadecuada (RI) a FAMEb (RA-BEACON), en donde se vieron mejorías estadísticamente significativas en los componentes del ACR: número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y VSG en baricitinib 4 mg comparado con placebo en la semana 24 pero no para baricitinib 2 mg comparado con placebo. Además, en ambos ensayos RA-BEACON y RA-BUILD, el inicio de la eficacia fue más rápido y la magnitud del efecto fue en general mayor para los grupos de la dosis de 4 mg en comparación con los de la dosis de 2 mg.

En el estudio de extensión a largo plazo, los pacientes de los Ensayos RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BEACON que alcanzaron una baja actividad de la enfermedad sostenida o remisión (CDAI ≤ 10) después de al menos 15 meses de tratamiento con baricitinib 4 mg una vez al día fueron realeatorizados 1:1 doble ciego para continuar con 4 mg una vez al día o con dosis reducida a 2 mg

una vez al día. La mayoría de los pacientes mantuvieron baja actividad de la enfermedad o remisión de acuerdo a la puntuación CDAI:

- En la semana 12: 451/498 (91%) continuaron con 4 mg vs. 405/498 (81%) que redujeron la dosis a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- En la semana 24: 434/498 (87%) continuaron con 4 mg vs. 372/498 (75%) que redujeron la dosis a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- En la semana 48: 400/498 (80%) continuaron con 4 mg vs. 343/498 (69%) que redujeron la dosis a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- En la semana 96: 347/494 (70%) continuaron con 4 mg vs. 297/496 (60%) que redujeron la dosis a 2 mg ($p \leq 0,001$)

La mayoría de los pacientes que perdieron el estado de baja actividad de la enfermedad o remisión después de la reducción de la dosis pudieron recuperar el control de la enfermedad cuando volvieron a la dosis de 4 mg.

Adultos con dermatitis atópica

La eficacia y seguridad de baricitinib administrado en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos (CET) se evaluó en 3 estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 16 semanas de duración (BREEZE-AD1, -AD2 y -AD7). Los estudios incluyeron 1568 pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave definida por una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador (Investigator's Global Assessment, IGA por sus siglas en inglés), una puntuación ≥ 16 en el índice de gravedad y área de extensión del eccema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI por sus siglas en inglés), y un área de superficie corporal afectada (ASC) $\geq 10\%$. Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años de edad y habían presentado previamente una respuesta inadecuada o eran intolerantes a medicamentos tópicos. Se permitió que los pacientes recibieran tratamiento de rescate (que incluía tratamiento tópico o sistémico), en ese momento se consideraban no respondedores. Al inicio del estudio BREEZE-AD7, todos los pacientes estaban en tratamiento concomitante con corticoides tópicos y se les permitió utilizar inhibidores de calcineurina tópicos. Todos los pacientes que completaron estos estudios eran aptos para participar en el estudio de extensión a largo plazo (BREEZE-AD3) de hasta 4 años de tratamiento continuado.

El estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo BREEZE-AD4 evaluó la eficacia de baricitinib en combinación con corticosteroides tópicos durante 52 semanas en 463 pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación al tratamiento con ciclosporina oral.

Características basales

En los estudios fase III controlados por placebo (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 y -AD4), el 37% eran mujeres, el 64% caucásicos, el 31% asiáticos y el 0,6% negros y la edad media fue 35,6 años de edad. En estos estudios, entre el 42% y el 51% de los pacientes presentaba una puntuación IGA basal de 4 (dermatitis atópica grave) y entre el 54% y el 79% de los pacientes había recibido previamente un tratamiento sistémico para la dermatitis atópica. La puntuación EASI media en el basal estaba en un margen entre 29,6 y 33,5; la puntuación media basal en la Escala de Valoración Numérica del prurito promediada semanalmente (*Numerical Rating Scale*, NRS por sus siglas en inglés) estaba entre 6,5 y 7,1, el Índice de calidad de vida dermatológica (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI por sus siglas en inglés) medio basal estaba entre 13,6 y 14,9, y la puntuación media basal total en la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS por sus siglas en inglés) estaba en un margen entre 10,9 y 12,1.

Respuesta clínica

Estudios de 16 semanas en monoterapia (BREEZE-AD1, -AD2) y en combinación con CET (BREEZE-AD7)

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados a baricitinib 4 mg alcanzó una respuesta IGA de 0 o 1 (variable primaria), EASI75, o una mejoría de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito

en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 6). La figura 1 muestra el cambio porcentual medio en el EASI respecto al basal hasta la semana 16.

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a baricitinib 4 mg alcanzó una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en comparación con placebo (durante la primera semana de tratamiento en el BREEZE-AD1 y -AD2; y ya en la semana 2 en el BREEZE-AD7; $p \leq 0,002$).

La respuesta al tratamiento de los diferentes subgrupos (peso, edad, sexo, raza, gravedad de la enfermedad y tratamiento previo, incluyendo inmunosupresores) fue consistente con los resultados de la población global del estudio.

Tabla 6. Eficacia de baricitinib en la semana 16 (GAC^a)

| Ensayo | Monoterapia | | | | | | Combinación con CET | | |
|--|-------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|---------------------|-----------------|-----------------|
| | BREEZE-AD1 | | | BREEZE-AD2 | | | BREEZE-AD7 | | |
| Grupo de tratamiento | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO + CET | BARI 2 mg + CET | BARI 4 mg + CET |
| N | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| IGA de 0 o 1, % de respondedores ^{b,c} | 4,8 | 11,4** | 16,8** | 4,5 | 10,6** | 13,8** | 14,7 | 23,9 | 30,6** |
| EASI-75, % de respondedores ^c | 8,8 | 18,7** | 24,8** | 6,1 | 17,9** | 21,1** | 22,9 | 43,1* | 47,7** |
| Mejora en la NRS del prurito (≥ 4 puntos), % de respondedores ^{c,d} | 7,2 | 12,0 | 21,5** | 4,7 | 15,1** | 18,7** | 20,2 | 38,1* | 44,0** |

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad; ** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

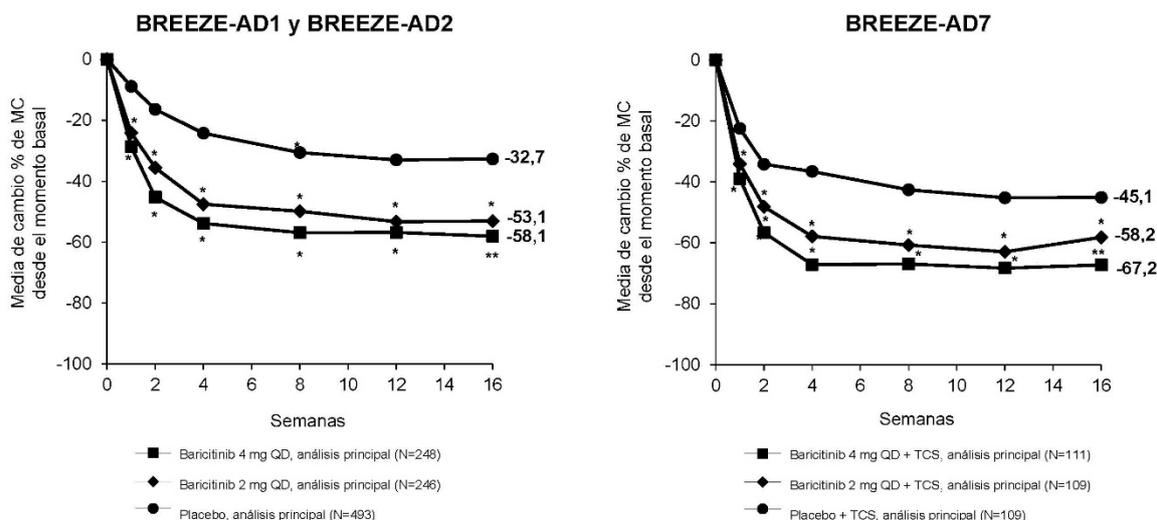
^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b Paciente respondedor se define como aquel con una respuesta IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total” o “aclaramiento casi total”) con una disminución ≥ 2 puntos en una escala IGA de 0-4.

^c Imputación de no respondedor: Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron no respondedores.

^d Resultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con una puntuación en la NRS del prurito en el basal ≥ 4).

Figura 1. Cambio porcentual medio en el EASI (GAC)^a



MC = mínimos cuadrados, * estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad; ** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados. Los datos recogidos después de la administración de tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del medicamento se consideraron no disponibles. Las medias de MC proceden del análisis mediante el modelo mixto para medidas repetidas (Mixed Model with Repeated Measures, *MMRM* por sus siglas en inglés).

Mantenimiento de la respuesta

Para evaluar el mantenimiento de la respuesta, 1 398 pacientes tratados con baricitinib durante 16 semanas en BREEZE-AD1 (N = 566), BREEZE-AD2 (N = 540) y BREEZE-AD7 (N = 292) fueron incluidos en BREEZE-AD3, un estudio de extensión a largo plazo. Se dispone de datos hasta 4 años (216 semanas) de tratamiento acumulado. Se observó una respuesta continuada en pacientes con al menos alguna respuesta (IGA 0, 1 o 2) tras iniciar baricitinib.

Reducción de dosis

En el estudio de extensión a largo plazo BREEZE-AD3, los pacientes que tenían aclaramiento total, aclaramiento casi total de la piel, o enfermedad leve (es decir, IGA de 0, 1 o 2) con baricitinib 4 mg una vez al día fueron realeatorizados en la semana 52 para continuar con 4 mg una vez al día o reducir la dosis a 2 mg una vez al día. Entre los pacientes que redujeron la dosis a 2 mg, el 37 % tuvo una respuesta IGA de 0, 1 o 2 y el 52 % tuvo una respuesta EASI75 en la semana 200. El 47 % de los pacientes de este grupo presentaron una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en la semana 52, y el 40 % en la semana 68. La proporción de pacientes con recaída (IGA ≥ 3) fue menor en el subgrupo de pacientes con aclaramiento total o aclaramiento casi total de la piel (IGA de 0 o 1) al inicio de la reducción de la dosis. Para aquellos pacientes que experimentaron una recaída (IGA ≥ 3) después de la reducción de la dosis, la mayoría recuperó el control de la enfermedad tras el retratamiento con baricitinib 4 mg.

Calidad de vida/resultados reportados por los pacientes en dermatitis atópica

En los dos estudios en monoterapia (BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2) y en el estudio en combinación con CET (BREEZE-AD7), baricitinib 4 mg mejoró significativamente los resultados reportados por los pacientes, incluyendo la NRS del prurito, el sueño (medido por la escala de sueño para dermatitis atópica, *Atopic Dermatitis Sleep Scale*, ADSS por sus siglas en inglés), el dolor de piel (NRS del dolor de piel), la calidad de vida (DLQI), sin ajuste por multiplicidad, y los síntomas de ansiedad y depresión (HADS) en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 7).

Tabla 7. Calidad de vida/resultados reportados por los pacientes de baricitinib en monoterapia y baricitinib en combinación con CET en la semana 16 (GAC)^a

| Ensayo | Monoterapia | | | | | | Combinación con CET | | |
|--|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------|------------------|------------------|
| | BREEZE-AD1 | | | BREEZE-AD2 | | | BREEZE-AD7 | | |
| Grupo de tratamiento | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO + CET | BARI 2 mg + CET | BARI 4 mg + CET |
| N | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| ADSS Item 2 \geq 2-puntos de mejora, % de respondedores ^{c,d} | 12,8 | 11,4 | 32,7* | 8,0 | 19,6 | 24,4* | 30,6 | 61,5* | 66,7* |
| NRS del dolor de piel, cambio medio (EE) ^b | -0,84 (0,24) | -1,58 (0,29) | -1,93** (0,26) | -0,86 (0,26) | -2,61** (0,30) | -2,49** (0,28) | -2,06 (0,23) | -3,22* (0,22) | -3,73* (0,23) |
| DLQI, cambio medio (EE) ^b | -2,46 (0,57) | -4,30* (0,68) | -6,76* (0,60) | -3,35 (0,62) | -7,44* (0,71) | -7,56* (0,66) | -5,58 (0,61) | -7,50* (0,58) | -8,89* (0,58) |
| HADS, cambio medio (EE) ^b | -1,22 (0,48) | -3,22* (0,58) | -3,56* (0,52) | -1,25 (0,57) | -2,82 (0,66) | -3,71* (0,62) | -3,18 (0,56) | -4,75* (0,54) | -5,12* (0,54) |

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad; ** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b Los resultados mostrados son cambios en la media de MC con respecto al basal (EE). Los datos recogidos después de la administración de tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del medicamento se consideraron no disponibles. Las medias de MC proceden del análisis mediante el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM).

^c Item 2 de la escala ADSS: Número de veces que se despierta el paciente en una noche debido al prurito.

^d Imputación de no respondedor: Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron no respondedores. Resultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con ADSS Item 2 en el basal \geq 2).

Respuesta clínica en pacientes con experiencia o contraindicación al tratamiento con ciclosporina (estudio BREEZE-AD4)

Se incluyeron un total de 463 pacientes, que bien habían fallado (n = 173), presentaban una intolerancia (n=75), o tenían contraindicado el tratamiento (n=126) con ciclosporina oral. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta EASI-75 en la semana 16. En la Tabla 8 se resume la variable primaria y algunas de las variables secundarias más importantes en la semana 16.

Tabla 8: Eficacia de baricitinib en combinación con CET^a en la semana 16 en BREEZE-AD4 (GAC)^b

| Ensayo | BREEZE-AD4 | | |
|--|------------------|------------------------|------------------------|
| | PBO ^a | BARI 2 mg ^a | BARI 4 mg ^a |
| N | 93 | 185 | 92 |
| EASI-75, % de respondedores ^c | 17,2 | 27,6 | 31,5** |
| IGA de 0 o 1, % de respondedores ^{c, e} | 9,7 | 15,1 | 21,7* |
| NSR del prurito, (≥ 4 puntos de mejora) % de respondedores ^{c, f} | 8,2 | 22,9* | 38,2** |
| Cambio medio en el DLQI (EE) ^d | -4,95 (0,752) | -6,57 (0,494) | -7,95* (0,705) |

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad; ** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

^a Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides tópicos y se permitió el uso de inhibidores tópicos de la calcineurina.

^b El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^c Imputación de no respondedor: los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o aquellos con datos no disponibles se consideraron no respondedores.

^d Los datos recogidos después de la administración de tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del medicamento se consideraron no disponibles. Las medias de MC proceden del análisis mediante el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM).

^e Paciente respondedor se definió como un paciente con IGA de 0 a 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”), con una disminución de ≥ 2 puntos en una escala IGA de 0-4.

^f Resultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con una puntuación en la NRS del prurito en el basal ≥ 4).

Alopecia areata

La eficacia y seguridad de baricitinib administrado una vez al día se evaluó en un estudio adaptativo fase II/III (BRAVE-AA1) y en un estudio fase III (BRAVE-AA2). La parte de fase III del estudio BRAVE-AA1 y el estudio fase III BRAV-AA2 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 36 semanas de duración y con fases de extensión de hasta 200 semanas. En ambos estudios fase III, los pacientes fueron aleatorizados a placebo, 2 mg o 4 mg de baricitinib en una proporción 2:2:3. Los pacientes elegibles eran adultos entre 18 y 60 años de edad en el caso de los hombres, y entre 18 y 70 años de edad en el caso de las mujeres, con un episodio actual de más de 6 meses de alopecia areata grave (pérdida de pelo que abarca $\geq 50\%$ del cuero cabelludo). Los pacientes con un episodio actual de más de 8 años no eran elegibles a menos que se hubieran observado episodios de recrecimiento en las zonas afectadas del cuero cabelludo en el período de los últimos 8 años. Los únicos tratamientos concomitantes para la alopecia areata permitidos fueron finasterida (u otros inhibidores de la 5 alfa reductasa), minoxidil oral o tópico y solución oftálmica de bimatoprost para las pestañas, si se encontraban en una dosis estable al inicio del estudio.

Ambos estudios evaluaron como resultado primario la proporción de sujetos que alcanzaron una puntuación SALT (*Severity of Alopecia Tool*, SALT por sus siglas en inglés) ≤ 20 (80% o más de cobertura del cuero cabelludo con pelo) en la semana 36. Además, ambos estudios evaluaron la valoración clínica de la pérdida de pelo en cejas y pestañas mediante una escala de 4 puntos (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM).

Características basales

La parte fase III del estudio BRAVE-AA1 y el estudio BRAVE-AA2 fase III incluyeron a 1200 pacientes adultos. En todos los grupos de tratamiento, la edad media fue de 37,5 años de edad y

el 61% de los pacientes eran mujeres. La duración media de la alopecia areata desde su inicio y la duración media del episodio actual de pérdida de pelo fueron 12,2 y 3,9 años, respectivamente. La mediana de la puntuación SALT en todos los estudios fue de 96 (lo que equivale a un 96% de pérdida de pelo en el cuero cabelludo), y aproximadamente el 44% de los pacientes presentaban alopecia universal. En todos los estudios, el 69% de los pacientes tenía una pérdida de pelo significativa o completa en las cejas al inicio del estudio y el 58% tenía una pérdida de pelo significativa o completa en las pestañas, valorado por una puntuación 2 o 3 en ClinRO Measures para cejas y pestañas. Aproximadamente el 90% de los pacientes había recibido al menos un tratamiento para la alopecia areata en algún momento antes de entrar en los estudios, y el 50% al menos un inmunosupresor sistémico. El uso de tratamientos concomitantes autorizados para la alopecia areata fue comunicado por solo el 4,3% de los pacientes durante los estudios.

Respuesta clínica

En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a baricitinib 4 mg una vez al día alcanzó un SALT \leq 20 en la semana 36 en comparación con placebo, empezando ya en la semana 8 en el estudio BRAVE-AA1 y en la semana 12 en el estudio BRAVE-AA2. Se observó una eficacia consistente en la mayoría de los variables secundarias (Tabla 9). La figura 2 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron un SALT \leq 20 hasta la semana 36.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (sexo, edad, peso, tasa de filtración glomerular estimada, raza, región geográfica, gravedad de la enfermedad, duración del episodio de alopecia areata actual) fueron consistentes con los resultados en la población general del estudio en la semana 36.

Tabla 9. Eficacia de baricitinib hasta la semana 36 para los estudios agregados (Población agregada de eficacia en la semana 36^a)

| | Datos agregados del BRAVE-AA1 (la parte fase III de un estudio fase II/III) y BRAVE-AA2 (estudio fase III)* | | |
|--|--|---------------------------|---------------------------|
| | Placebo N=345 | Baricitinib 2 mg N=340 | Baricitinib 4 mg N=515 |
| SALT \leq 20 en la semana 36 | 4,1 % | 19,7 %** | 34,0 %** |
| SALT \leq 20 en la semana 24 | 3,2 % | 11,2 % | 27,4 %** |
| ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss con una puntuación de 0 o 1 en la semana 36 y con mejoría \geq 2 puntos con respecto al inicio ^b | 3,8 % | 15,8 % | 33,0 %** |
| ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss con una puntuación de 0 o 1 en la semana 36 y con mejoría \geq 2 puntos con respecto al inicio ^b | 4,3 % | 12,0 % | 33,9 %** |
| Cambio en Skindex-16 adaptado para alopecia areata en el dominio de emociones, media (EE) ^c | -11,33 (1,768) | -19,89 (1,788) | -23,81 (1,488) |
| Cambio en Skindex-16 adaptado para alopecia areata en el dominio funcional, media (EE) ^c | -9,26 (1,605) | -13,68 (1,623) | -16,93 (1,349) |

ClinRO = *clinician-reported outcome* (resultado comunicado por el clínico); EE = error estándar
a Datos de eficacia de la población agregada en la semana 36: Todos los pacientes incluidos en la parte Fase III del estudio BRAVE-AA1 y en el estudio BRAVE-AA2.

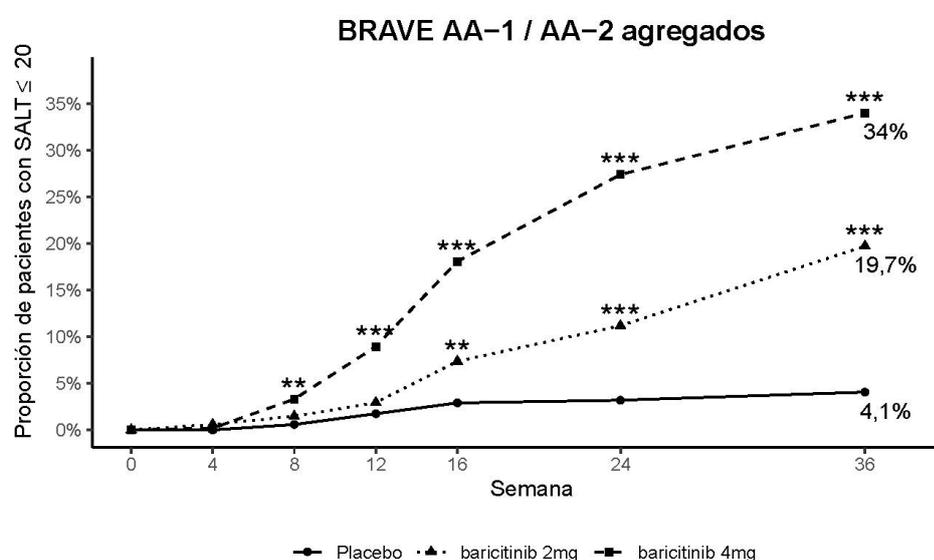
* Los resultados del análisis agregado están en línea con los de los estudios individuales.

** Estadísticamente significativo con ajuste para multiplicidad en el esquema de pruebas gráficas para cada estudio individual.

b Pacientes con una puntuación ≥ 2 al inicio en la ClinRO Measure for Eyebrow Hair loss: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Pacientes con una puntuación ≥ 2 al inicio en la ClinRO Measure for Eyelash Hair loss: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Ambas ClinRO Measures utilizan una escala de respuesta de 4 puntos con un margen que va desde 0, indicando que no hay pérdida de pelo, a 3 que es indicativo de que no se aprecia pelo en pestañas/cejas.

c Los tamaños muestrales para el análisis del Skindex-16 adaptado para alopecia areata en la semana 36 son n= 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Figura 2: Proporción de pacientes con SALT ≤ 20 hasta la semana 36



valor p para baricitinib frente a placebo $\leq 0,01$; *valor p para baricitinib frente a placebo $\leq 0,001$.

Eficacia hasta la semana 52

La proporción de pacientes tratados con baricitinib que alcanzaron un SALT ≤ 20 siguió aumentando después de la semana 36, llegando al 39,0% de los pacientes con baricitinib 4 mg en la semana 52. Los resultados en la semana 52 para las subpoblaciones determinadas según gravedad inicial de la enfermedad y duración del episodio actual fueron consistentes con los observados en la semana 36 y con los resultados de la población general del estudio.

Subestudio de reducción de dosis

En el estudio BRAVE-AA2, los pacientes que habían recibido baricitinib 4 mg una vez al día desde la aleatorización inicial y que alcanzaron una puntuación SALT ≤ 20 en la semana 52 fueron realeatorizados a doble ciego para continuar con 4 mg una vez al día o a una reducción de dosis a 2 mg una vez al día. Los resultados muestran que el 96% de los pacientes que permanecieron con baricitinib 4 mg y el 74% de los pacientes que fueron realeatorizados a baricitinib 2 mg mantuvieron su respuesta en la semana 76.

Artritis idiopática juvenil

El programa de desarrollo clínico de baricitinib para artritis idiopática juvenil consistió en un estudio pivotal de fase III (JUVE-BASIS) completado y un estudio en curso de extensión de seguridad abierto a largo plazo (JUVE-X).

JUVE-BASIS fue un estudio doble ciego con retirada aleatoria (DBW, por sus siglas en inglés), controlado con placebo de hasta 44 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de baricitinib cuando se administraba una vez al día a pacientes de 2 años a menos de 18 años de edad con artritis idiopática juvenil que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con al menos 1 FAME sintético convencional o biológico. Esto incluyó a pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (factor reumatoide positivo o factor reumatoide negativo), artritis idiopática juvenil de curso oligoarticular extendida, artritis idiopática juvenil relacionada con entesitis y artritis psoriásica juvenil de acuerdo a los criterios de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (*International League of Associations for Rheumatology*, ILAR, por sus siglas en inglés). Los pacientes que participaron en JUVE-BASIS fueron aptos para inscribirse en el estudio JUVE-X.

En JUVE-BASIS, los pacientes recibieron baricitinib en abierto una vez al día durante 12 semanas aproximadamente desde el inicio. Los pacientes de 2 a menos de 9 años de edad recibieron 2 mg diarios y los pacientes de 9 a menos de 18 años recibieron 4 mg diarios, para alcanzar una exposición equivalente a una dosis de 4 mg en adultos. En la semana 12, se revisó la respuesta al tratamiento (basada en los criterios PedACR30) para cada paciente. Los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta PedACR30 fueron aleatorizados (proporción 1:1) para recibir placebo o para permanecer con la misma dosis de baricitinib en la fase doble ciego controlada con placebo de 32 semanas. A los pacientes que no alcanzaron PedACR30 se les dio la opción de participar en JUVE-X.

La variable primaria de eficacia de JUVE-BASIS fue el tiempo hasta la aparición del brote de la enfermedad desde el inicio del periodo DBW hasta el final del periodo DBW.

Características basales

Un total de 220 pacientes se inscribieron en JUVE-BASIS. De estos, 163 (74,4 %) pacientes fueron aptos para ser aleatorizados en el período DBW a baricitinib (n=82) o placebo (n=81). Había 144 pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, 16 con artritis idiopática juvenil de curso oligoarticular extendida, 50 con artritis idiopática juvenil relacionada con entesitis y 10 con artritis psoriásica juvenil.

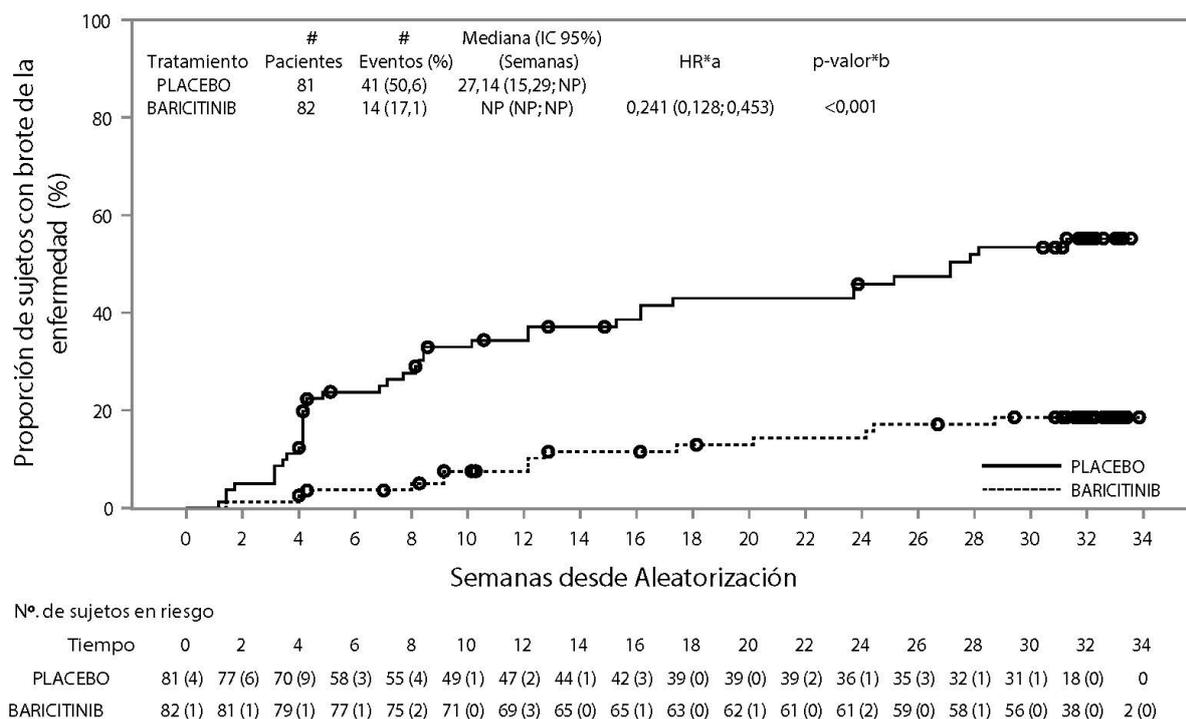
En JUVE-BASIS, la edad media fue de 13 años (desviación estándar 3,0) y el 69,1 % eran mujeres. El número de pacientes por grupo de edad fue el siguiente: 2 a < 6 años de edad: n=6; 6 a < 9 años: n=9; 9 a < 12 años: n=30; y 12 a < 18 años: n=175.

El tiempo promedio comunicado por todos los pacientes del estudio desde el diagnóstico de artritis idiopática juvenil fue de 4 años. El uso de tratamientos concomitantes fue similar entre los grupos de tratamiento en el período DBW (los FAMEsc concomitantes más frecuentes incluyeron MTX, sulfasalazina y leflunomida). Un total de 127 (57,7 %) pacientes recibían MTX al inicio del estudio.

Respuesta clínica

En JUVE-BASIS, el grupo de pacientes tratados con baricitinib tuvo un tiempo significativamente mayor hasta la aparición del brote de la enfermedad en comparación con los que recibieron placebo (Figura 3). Además, más pacientes tratados con baricitinib alcanzaron un valor PedACR de 30/50/70/90/100 durante todo el período DBW, en comparación con placebo.

Figura 3. Tiempo hasta aparición del brote de la enfermedad durante el periodo DBW



IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgo (*Hazard Ratio*); NP = no procede; N = número
^a HR - estratificado por categorías de artritis idiopática juvenil (poliarticular y oligoarticular extendida versus artritis relacionada con entesitis y artritis psoriásica juvenil).

^b El p-valor procede de la prueba del orden logarítmico estratificado por categorías de artritis idiopática juvenil (poliarticular y oligoarticular extendida versus artritis relacionada con entesitis y artritis psoriásica juvenil).

El tiempo hasta la aparición del brote de la enfermedad y los resultados de la puntuación PedACR fueron consistentes en general entre los subtipos de artritis idiopática juvenil y las características basales (incluyendo edad, geografía, peso, uso previo de biológicos, uso concomitante de MTX o corticosteroides), y fueron consistentes con los de la población general del estudio.

Dermatitis atópica pediátrica

La eficacia y seguridad de baricitinib en combinación con CET se evaluó en un único estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 16 semanas de duración (BREEZE-AD-PEDS). El estudio incluyó a 483 pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave definida por una puntuación IGA ≥ 3 , una puntuación EASI ≥ 16 y una ASC afectada de $\geq 10\%$. Los pacientes incluidos tenían desde 2 a menos de 18 años de edad y habían presentado previamente una respuesta inadecuada o eran intolerantes a medicamentos tópicos y eran candidatos para tratamiento sistémico. A todos los pacientes se les prescribieron corticosteroides tópicos concomitantes de potencia baja o media y se les permitió utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina durante el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o baricitinib en dosis bajas, medias o altas (lo que resultó en una exposición equivalente a 1 mg, 2 mg o 4 mg en pacientes adultos con DA, respectivamente) en una proporción de 1:1:1:1. El estudio incluye una extensión en curso a largo plazo de hasta 4 años.

Características basales

En todos los grupos de tratamiento, el 76% eran caucásicos, el 15% eran asiáticos y el 3% eran negros, el 50% eran mujeres y la edad media fue de 12 años, el 72% tenía al menos 10 años de edad y el 28% era menor de 10 años. Los pacientes de 6 años o menores constituían el 14% de la población (6 años [N=28], 5 años [N=11], 4 años [N=16], 3 años [N=8], 2 años [N=5]). En este estudio, el 38% de los pacientes presentaba una puntuación IGA basal de 4 (dermatitis atópica grave) y el 42% de los

pacientes había recibido previamente tratamiento sistémico para la dermatitis atópica. La puntuación EASI en el basal estaba en un margen entre 12,2 y 70,8; la puntuación media basal en la Escala de Valoración Numérica del prurito promediada semanalmente (NRS) en pacientes de al menos 10 años de edad fue de 5,5 (DE = 2,6).

Respuesta clínica

Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes aleatorizados a la dosis equivalente de 4 mg de baricitinib alcanzó una respuesta IGA de 0 o 1 (variable primaria), EASI75, o una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 10). La figura 4 muestra la progresión temporal hasta alcanzar IGA de 0 o 1.

La respuesta al tratamiento de los diferentes grupos (peso, edad, sexo, raza, gravedad de la enfermedad y tratamiento previo, incluyendo inmunosupresores) fue consistente con los resultados de la población global del estudio.

Tabla 10. Eficacia de baricitinib en pacientes pediátricos en la semana 16^a

| Ensayo | BREEZE-AD-PEDS | |
|--|----------------|-----------------------|
| | PBO | BARI 4 mg equivalente |
| N | 122 | 120 |
| IGA de 0 o 1, % de respondedores ^{b,c} | 16,4 | 41,7** |
| EASI75, % respondedores ^c | 32,0 | 52,5** |
| NRS del prurito (≥ 4 puntos de mejora), % respondedores ^{c,d} | 16,4 | 35,5** |

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

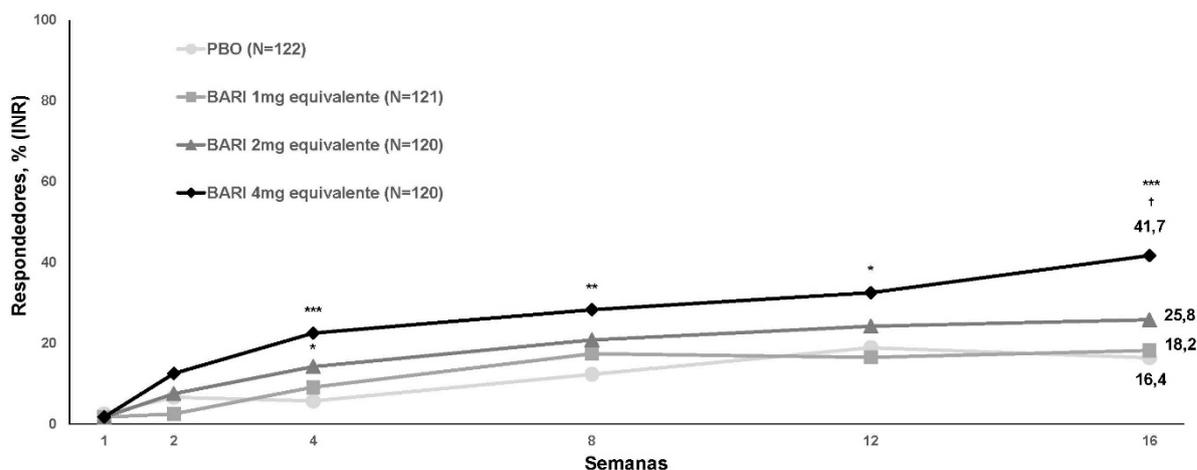
^a Población con intención de tratar (ITT) (todos los pacientes aleatorizados)

^b Paciente respondedor fue definido como un paciente con IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”), con una disminución de ≥ 2 puntos en una escala IGA de 0-4.

^c Imputación de no respondedor: los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o aquellos con datos no disponibles se consideraron no respondedores.

^d Resultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes ≥ 10 años de edad con con una puntuación en la NRS del prurito en el basal ≥ 4 , BARI 4 mg equivalente N=62; Placebo, N = 55).

Figura 4. Progresión temporal para alcanzar IGA de 0 o 1 con una mejora de ≥ 2 puntos en pacientes pediátricos hasta la semana 16



BARI = baricitinib; INR = imputación de no respondedor; PBO=placebo* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ vs. PBO (p-valor nominal; análisis de regresión logística); † Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a la dosis equivalente a baricitinib 4 mg alcanzó una mejora ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en comparación con placebo ya en la semana 4 (ajustada por multiplicidad).

Se redujo la necesidad de CET concomitantes como demuestra una reducción de la mediana en la cantidad en gramos de uso de CET para la dosis equivalente a baricitinib 4 mg versus placebo durante 16 semanas y una mayor mediana del número de días sin CET para la dosis equivalente a baricitinib 4 mg (25 días) versus placebo (11 días) durante 16 semanas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con baricitinib en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática crónica y alopecia areata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La eficacia de baricitinib hasta 12 mg/día ha sido evaluada en 71 pacientes con CANDLE (dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura, $n=10$), condiciones relacionadas con CANDLE (CANDLE-RC, $n=9$), SAVI (vasculopatía con inicio en la infancia asociada al estimulador del gen del interferón, $n=8$), dermatomiositis juvenil (DMJ, $n=5$) y síndrome de Aicardi-Goutières (SAG, $n=39$). El total de pacientes-años de exposición (PAE) fue de 251. Debido a insuficiencias metodológicas, no se pudo extraer una conclusión definitiva sobre la eficacia de baricitinib en estos pacientes. Aunque los patrones de seguridad mostraron similitudes con las indicaciones en adultos, las frecuencias de acontecimientos adversos fueron generalmente más altas. Se observaron tres muertes, en la población SAG; no está claro si estas muertes estaban relacionadas con el tratamiento con baricitinib.

La eficacia y seguridad de baricitinib se evaluaron en 29 pacientes de 2 a < 18 años de edad con uveítis activa asociada a AIJ o uveítis anterior crónica con anticuerpos positivos. MTX-RI ($n = 10$) se asignaron a baricitinib ($n = 5$) o adalimumab ($n = 5$); FAMEb-RI ($n = 19$) se asignaron todos a baricitinib. Baricitinib se administró en dosis de 2 mg una vez al día para los pacientes de 2 a < 9 años de edad y de 4 mg una vez al día para los de 9 a < 18 años de edad, la dosis de adalimumab fue de 20 mg (si < 30 kg) o 40 mg (si ≥ 30 kg) una vez cada dos semanas.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con una disminución de 2 escalones en el nivel de inflamación (células de la cámara anterior) según los criterios SUN (estandarización de la nomenclatura de la uveítis) o una disminución a cero hasta la semana 24, en el ojo más gravemente afectado al inicio del estudio. Ocho (33,3%) pacientes respondieron a baricitinib (7 FAMEb-RI y 1 MTX-RI), pero la tasa de respuesta entre las dos cohortes no mostró relevancia estadística.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de baricitinib se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica dentro del margen terapéutico. La farmacocinética de baricitinib es lineal con respecto al tiempo.

Absorción

Tras la administración oral, baricitinib se absorbe rápidamente con un t_{max} medio de aproximadamente 1 hora (intervalo 0,5 - 3,0 h) y una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente un 79% (CV = 3,94%). La ingesta de alimento condujo a una disminución de la exposición de hasta un 14%, una disminución de la C_{max} de hasta un 18% y un retraso del t_{max} de 0,5 horas. La administración con las comidas no se asoció con un efecto clínicamente relevante sobre la exposición.

Distribución

El volumen medio de distribución tras la administración mediante perfusión intravenosa fue de 76 l, lo que indica la distribución de baricitinib en los tejidos. Baricitinib se une en aproximadamente un 50% a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

El metabolismo de baricitinib está mediado por el CYP3A4, con menos del 10% de la dosis sometida a biotransformación. No hubo metabolitos cuantificables en plasma. En un estudio de farmacología clínica, baricitinib se excretó de forma predominante en orina (69%) y heces (15%) como principio activo inalterado y solo se identificaron 4 metabolitos oxidativos menores (3 en orina; 1 en heces), lo que constituye aproximadamente un 5% y un 1% de la dosis, respectivamente. *In vitro*, baricitinib es un sustrato de CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K, y puede ser un inhibidor clínicamente relevante del transportador OCT1 (ver sección 4.5). A concentraciones clínicamente relevantes, baricitinib no es un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K.

Eliminación

La eliminación renal es el principal mecanismo de aclaramiento de baricitinib a través de la filtración glomerular y la secreción activa por OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K. En un estudio de farmacología clínica aproximadamente un 75% de la dosis administrada se eliminó por la orina, mientras que alrededor de un 20% de la dosis se eliminó en las heces.

El aclaramiento aparente medio (Cl/F) y la semivida en pacientes con artritis reumatoide fue 9,42 l/h (CV = 34,3%) y 12,5 h (CV = 27,4%), respectivamente. La C_{max} y el AUC en el estado estacionario fueron 1,4 y 2,0 veces mayores, respectivamente, en pacientes con artritis reumatoide en comparación con voluntarios sanos.

El aclaramiento aparente medio (Cl/F) y la semivida en pacientes con dermatitis atópica fue 11,2 l/h (CV = 33,0%) y 12,9 h (CV = 36,0%), respectivamente. La C_{max} y el AUC en el estado estacionario en pacientes con dermatitis atópica fueron 0,8 veces las observadas en artritis reumatoide.

El aclaramiento aparente medio (Cl/F) y la semivida en pacientes con alopecia areata fue de 11,0 l/h (CV = 36,0%) y 15,8 horas (CV = 35,0%), respectivamente. La C_{max} y el AUC en estado estacionario en pacientes con alopecia areata fueron 0,9 veces a las observadas en artritis reumatoide.

Insuficiencia renal

Se observó que la función renal afecta significativamente a la exposición de baricitinib. Las razones medias de AUC en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,41 (IC del 90%: 1,15-1,74) y 2,22 (IC del 90%: 1,81-2,73), respectivamente. Las razones medias de C_{max} en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,16 (IC del 90%: 0,92-1,45) y 1,46 (IC del 90%: 1,17-1,83), respectivamente. Ver sección 4.2 para recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

No hubo efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edad avanzada

La edad ≥ 65 años o ≥ 75 años no tiene efecto sobre la exposición de baricitinib (C_{max} y AUC).

Población pediátrica

Farmacocinética en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

La semivida en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años fue de 8 a 9 horas.

Exposición en pacientes pediátricos que pesan < 30 kg y ≥ 30 kg: En pacientes < 30 kg con una edad media y rango de 8,1 (2,0-16,0) años, la media y el CV% para AUC y C_{max} fue 381 h*ng/ml (76%) y 62,1 ng/ml (39%), respectivamente. En pacientes ≥ 30 kg con una edad media y rango de 14,1 (9,0 – 17,0), la media y el CV% para AUC y C_{max} fue 438 h*ng/ml (68%) y 60,7 ng/ml (30%), respectivamente.

Exposición en pacientes pediátricos que pesan de 10 a < 20 kg y de 20 a < 30 kg: En pacientes de 10 a < 20 kg con una edad media y rango de 5,1 (2,0-8,0) años, la media y el CV% para AUC y C_{max} fue 458 h*ng/ml (81%) y 77,6 ng/ml (38%), respectivamente. En pacientes de 20 a < 30 kg con una edad media y rango de 10,3 (6,0 - 16,0), la media y el CV% para AUC y C_{max} fue 327 h*ng/ml (66%) y 51,2 ng/ml (22%), respectivamente.

Farmacocinética en pacientes pediátricos con dermatitis atópica

La semivida media en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años fue de 13 a 18 horas.

Exposición en pacientes pediátricos que pesan < 30 kg y ≥ 30 kg: En pacientes < 30 kg con una edad media y rango de 6,4 (2,0-11,1) años, la media y el CV% para AUC y la C_{max} fue 404 h*ng/ml (78%) y 60,4 ng/ml (28%), respectivamente. En pacientes ≥ 30 kg con una edad media y rango de 13,5 (6,2 – 17,9), la media y el CV% para AUC y C_{max} fue 529 h*ng/ml (102%) y 57,0 ng/ml (42%), respectivamente.

Exposición en pacientes pediátricos que pesan de 10 a < 20 kg y de 20 a < 30 kg: En pacientes de 10 a < 20 kg con una edad media y rango de 4,8 (2,0-6,9) años, la media y el CV% para AUC y C_{max} fue 467 h*ng/mL (80%) y 73,4 ng/ml (21%), respectivamente. En pacientes de 20 a < 30 kg con una edad media y rango de 7,5 (4,8–11,1), la media y el CV% para AUC y C_{max} fue 363 h*ng/ml (72%) y 52,0 ng/ml (21%). respectivamente.

Otros factores intrínsecos

El peso corporal, la edad, el sexo, la raza y la etnia no tuvieron efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de baricitinib en pacientes adultos. Los efectos medios de factores intrínsecos sobre parámetros farmacocinéticos (AUC y C_{max}) generalmente estuvieron dentro de la variabilidad

farmacocinética interindividual de baricitinib. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis de acuerdo a estos factores de los pacientes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En ratones, ratas y perros se observaron descensos en linfocitos, eosinófilos y basófilos, así como una depleción linfoide en órganos/tejidos del sistema inmune. Se observaron infecciones oportunistas relacionadas con demodicosis (sarna) en perros a niveles de exposición de aproximadamente 7 veces la exposición humana. Se observaron descensos en los parámetros eritrocitarios en ratones, ratas y perros a niveles de exposición aproximadamente de 6 a 36 veces la exposición humana. Se observó degeneración de la placa epifisaria del esternón en algunos perros, con incidencia baja y también en animales control, pero que tuvo una relación dosis-efecto en cuanto a gravedad. En el momento actual se desconoce si esto es clínicamente relevante.

En estudios de toxicidad para la reproducción en rata y conejo, se ha demostrado que baricitinib reduce el crecimiento/peso fetal y que produce malformaciones esqueléticas (a exposiciones aproximadamente entre 10 y 39 veces la exposición humana, respectivamente). No se observaron reacciones adversas fetales a niveles de exposición 2 veces superior a la exposición humana de acuerdo al AUC.

En un estudio de fertilidad combinado en ratas macho/hembra, baricitinib redujo el rendimiento global de apareamiento (índices más bajos de fertilidad y fecundación). En ratas hembra hubo una disminución en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación, aumento de la pérdida preimplantación y/o reacciones adversas sobre la supervivencia intrauterina de los embriones. Dado que no hubo efectos sobre la espermatogénesis (evaluado por histopatología) o sobre los parámetros semen/espermatozoide en ratas macho, la disminución del rendimiento global de apareamiento fue probablemente el resultado de estos efectos sobre las hembras.

Se detectó baricitinib en la leche de ratas lactantes. En un estudio de desarrollo pre y posnatal se observó una disminución del peso de las crías de rata y disminución de la supervivencia posnatal a niveles de exposición de 4 y 21 veces, respectivamente la exposición humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina
croscarmelosa sódica
estearato de magnesio
manitol

Cubierta pelicular

óxido de hierro rojo (E172)
lecitina (de soja) (E322)
macrogol
alcohol polivinílico
talco
dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Olumiant 1 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoroetileno - aluminio en envases de 14 o 28 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres precortados unidos de polivinilcloruro/aluminio/poliamida orientada - aluminio en envases de 28 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Olumiant 2 mg y 4 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoroetileno - aluminio en envases de 14, 28, 35, 56, 84 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres precortados unidos de polivinilcloruro/aluminio/poliamida orientada - aluminio en envases de 28 x 1 o 84 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para pacientes pediátricos que no pueden tragar comprimidos enteros, se puede considerar dispersar los comprimidos en agua. Se debe usar agua únicamente para dispersar el comprimido. Solo se debe dispersar el número de comprimidos necesarios para la dosis.

- Coloque el comprimido entero en un recipiente con 5-10 ml de agua a temperatura ambiente y agite suavemente para dispersar. El comprimido puede tardar hasta 10 minutos en dispersarse en una suspensión turbia de color rosa pálido. Puede aparecer algún sedimento.
- Después de dispersar el comprimido, agite suavemente de nuevo y administre toda la suspensión inmediatamente.
- Enjuague el recipiente con 5-10 ml de agua a temperatura ambiente y administre todo el contenido inmediatamente.

El comprimido disperso en agua es estable durante un máximo de 4 horas a temperatura ambiente. Si por cualquier motivo no se administra toda la suspensión, no disperse y administre otro comprimido sino que espere hasta la siguiente dosis programada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Países Bajos.

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1170/002

Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1170/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/febrero/2017

Fecha de la última renovación: 12/noviembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

21/noviembre/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Presentaciones, Precio Notificado y Condiciones de prescripción y financiación

Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos (C.N: 715262.0):

P.V.L. Notificado: 780,00 €; P.V.P. Notificado: 835,91 €; P.V.P. IVA Notificado: 869,35 €

Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos (C.N: 715264.4):

P.V.L. Notificado: 780,00 €; P.V.P. Notificado: 835,91 €; P.V.P. IVA Notificado: 869,35 €

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario.

Para más información consultar *BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos*.