

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de baricitinib.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de baricitinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
Comprimé oblong de 9,0 x 7,5 mm, de couleur rose pâle, avec la mention « Lilly » gravée sur un côté et le chiffre « 2 » gravé de l'autre côté.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés
Comprimé rond de 8,5 mm, de couleur rose moyen, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 4 » gravé sur l'autre face.

Le comprimé est doté d'une zone en creux de chaque côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Olumiant est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Olumiant peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Posologie

La dose recommandée d'Olumiant est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Une dose de 2 mg une fois par jour peut être également

envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1).

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients ayant un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l, un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl. Le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs se sont améliorées au-delà de ces limites (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec des inhibiteurs de l'OAT3

La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour chez les patients traités par des inhibiteurs du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (voir rubrique 4.5).

Personnes âgées

L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée ; chez ces patients, une dose initiale de 2 mg est appropriée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Olumiant chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Olumiant doit être pris une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Le baricitinib est associé à une augmentation du taux d'infections par rapport au placebo, notamment des infections des voies respiratoires supérieures (voir rubrique 4.8). Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des infections par rapport au traitement par baricitinib en monothérapie. Les risques et les bénéfices d'un traitement par Olumiant doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement chez les patients présentant des infections actives, chroniques ou récurrentes (voir rubrique 4.2). En cas de survenue d'une infection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu si le patient ne répond pas à un traitement standard. Le traitement par Olumiant ne doit pas être réinstauré avant guérison de l'infection.

Tuberculose

Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez les patients avant le début du traitement par Olumiant. Olumiant ne doit pas être administré aux patients ayant une TB active. Un traitement anti-TB doit être envisagé avant l'instauration du traitement par Olumiant chez les patients ayant une TB latente, non traitée auparavant.

Anomalies hématologiques

Un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l et un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques. Le traitement ne doit pas être instauré, ou doit être temporairement interrompu, chez les patients ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/l, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl observés lors d'analyses réalisées en routine (voir rubrique 4.2).

Le risque de lymphocytose est augmenté chez les personnes âgées présentant une polyarthrite rhumatoïde. De rares cas de troubles lymphoprolifératifs ont été signalés.

Réactivation virale

Des réactivations virales, dont des cas de réactivation de virus herpétiques (par exemple, zona, *Herpes simplex*), a été rapportée dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Le zona a été rapporté plus fréquemment chez les patients âgés de 65 ans et plus qui ont déjà été traités à la fois par des DMARDs biologiques et conventionnels. Si un patient développe un zona, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'épisode.

Un dépistage des hépatites virales doit être effectué avant de débiter un traitement par Olumiant, conformément aux recommandations cliniques. Les patients présentant des signes d'hépatites B ou C actives ont été exclus des études cliniques. Les patients, qui présentaient des anticorps contre le virus de l'hépatite C, mais pas d'ARN de ce virus, ont été autorisés à participer. Les patients ayant des anticorps dirigés contre les antigènes de surface et contre la nucléocapside du virus de l'hépatite B, sans présence d'antigène de surface du virus de l'hépatite B, ont également été autorisés à participer ; une surveillance étroite par mesure de l'expression de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) doit être mise en place chez ces patients. En cas de détection de l'ADN du VHB, un hépatologue doit être consulté pour déterminer si l'interruption du traitement est justifiée.

Vaccination

On ne dispose d'aucune donnée concernant la réponse après vaccination par des vaccins vivants ou inactivés chez les patients traités par baricitinib. L'utilisation de vaccins vivants, atténués, n'est pas recommandée pendant ou juste avant le traitement par Olumiant. Il convient de respecter les recommandations thérapeutiques internationales relatives à la vaccination de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde lorsqu'une vaccination contre le virus Varicelle-zona est envisagée avant un traitement par Olumiant.

Paramètres lipidiques

Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins ont été rapportées chez des patients traités par baricitinib par rapport au placebo (voir rubrique 4.8). Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines et sont revenus aux taux avant mise sous traitement. Les paramètres lipidiques doivent être évalués environ 12 semaines après le début du traitement par Olumiant et par la suite, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies. L'impact de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé.

Élévations des transaminases hépatiques

Des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) à un niveau supérieur ou égal à 5 et 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez moins de 1 % des patients au cours des études cliniques. Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association de baricitinib avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des élévations des transaminases hépatiques par rapport au baricitinib en monothérapie (voir rubrique 4.8). Si des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT sont observées pendant la prise en charge de routine des patients et qu'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Affections malignes

Le risque d'affections malignes, y compris de lymphome, est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque d'affections malignes, y compris de lymphome. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au baricitinib. Des évaluations de sécurité à long terme sont en cours.

Surveillance des paramètres biologiques

Tableau 1. Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Analyse en laboratoire	Action	Recommandation de surveillance
Paramètres lipidiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies.	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1×10^9 cellules/l, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à 1×10^9 cellules/l.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge de routine du patient
Nombre absolu des lymphocytes	Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de lymphocytes est inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/l, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à $0,5 \times 10^9$ cellules/l.	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est inférieur à 8 g/dl, et peut être repris une fois ce taux supérieur à 8 g/dl.	
Transaminases hépatiques	Le traitement doit être temporairement interrompu si une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée.	

Médicaments immunosuppresseurs

L'association avec des DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs de Janus kinases (JAK) n'est pas recommandée, un risque d'immunosuppression supplémentaire ne pouvant être exclu. Les données relatives à l'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs

puissants (tels que l'azathioprine, le tacrolimus, la ciclosporine) sont limitées et ces associations doivent être utilisées avec précaution (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments immunosuppresseurs :

L'association avec des DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs des JAK n'a pas été étudiée. L'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, le tacrolimus ou la ciclosporine, était limitée dans les études cliniques évaluant le baricitinib, et un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu (voir rubrique 4.4).

Impact potentiel d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du baricitinib

Transporteurs

In vitro, le baricitinib est un substrat pour le transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3, la glycoprotéine-P (Pgp), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et la protéine MATE 2-K (Multidrug and toxic extrusion protein). Dans une étude de pharmacologie clinique, l'administration de probénécide (un inhibiteur de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition) a donné lieu à une augmentation d'environ 2 fois de l'AUC_(0-∞), sans changement du t_{max} ou de la C_{max} du baricitinib. Par conséquent, la dose de 2 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (voir rubrique 4.2). Aucune étude de pharmacologie clinique n'a été réalisée avec des inhibiteurs de l'OAT3 à potentiel d'inhibition plus faible. Le promédicament léflunomide se transforme rapidement en tériflunomide qui est un faible inhibiteur de l'OAT3 et qui peut donc conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib. Etant donné qu'aucune étude d'interaction dédiée n'a été réalisée, l'utilisation concomitante de léflunomide ou de tériflunomide avec le baricitinib doit être faite avec précaution. L'administration concomitante des inhibiteurs d'OAT3 ibuprofène et diclofénac peut conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib, cependant leur potentiel d'inhibition de l'OAT3 est inférieur comparé à celui du probénécide, une interaction cliniquement pertinente n'est donc pas attendue. La co-administration de baricitinib et de ciclosporine (inhibiteur de Pgp/BCRP) ou de méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs, incluant OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 et MRP4) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Enzymes du cytochrome P450

In vitro, le baricitinib est un substrat de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) 3A4, bien que moins de 10 % de la dose soit métabolisés par oxydation. Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib et de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du baricitinib. La co-administration de baricitinib et de fluconazole (inhibiteur modéré des CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ou de rifampicine (puissant inducteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif de l'exposition au baricitinib.

Agents modificateurs du pH gastrique

L'élévation du pH gastrique par l'oméprazole n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Impact potentiel du baricitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Transporteurs

In vitro, le baricitinib a inhibé l'OAT1, l'OAT3, les transporteurs de cations organiques (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, les protéines BCRP, MATE1 et MATE2-K. Des changements cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs sont peu probables, à l'exception des substrats de l'OAT1. Il ne peut être exclu que le baricitinib soit un inhibiteur de l'OAT1 cliniquement pertinent, cependant il n'y a actuellement aucun substrat sélectif de l'OCT1 connu dont les interactions cliniquement significatives puissent être prévues. Dans les études

de pharmacologie clinique, aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition n'a été observé lorsque le baricitinib a été co-administré avec de la digoxine (substrat de la Pgp) ou du méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs).

Enzymes du cytochrome P450

Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib avec des substrats du CYP3A simvastatine, éthinyloestradiol ou lévonorgestrel, n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il a été démontré que la voie JAK/STAT est impliquée dans l'adhésion et la polarité cellulaires qui peuvent affecter le développement embryonnaire précoce. On ne dispose pas de données adéquates sur l'utilisation du baricitinib chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le baricitinib a été tératogène chez les rats et les lapins. Les études chez l'animal montrent que le baricitinib pourrait avoir un effet indésirable sur le développement osseux *in utero* à des doses plus élevées.

Olumiant est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Olumiant, les parents doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le baricitinib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du baricitinib dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu et Olumiant ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Olumiant en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études chez les animaux suggèrent que le traitement par baricitinib pourrait potentiellement diminuer la fertilité des femelles pendant le traitement, mais aucun effet sur la spermatogénèse des mâles n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Olumiant n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par Olumiant en monothérapie ou en association avec des DMARDs conventionnels synthétiques, ont été l'augmentation du LDL-cholestérol (33,6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,7 %) et les nausées (2,8 %). Les infections signalées avec Olumiant comprennent le zona.

Liste tabulée des effets indésirables

Au total, 3 464 patients ont été traités par Olumiant au cours des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui représente 4 214 patients-années d'exposition. Parmi ces patients, 2 166 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été exposés à Olumiant pendant au moins un an. Six études contrôlées *versus* placebo ont été intégrées (997 patients traités par 4 mg une fois par jour et 1 070 patients sous placebo) pour évaluer la sécurité d'Olumiant en comparaison au placebo jusqu'à 16 semaines après l'instauration du traitement.

Tableau 2. Effets indésirables

Fréquence estimée : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Zona, <i>Herpes simplex</i> ^b Gastroentérite Infections urinaires	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytose >600 x 10 ⁹ cellules/l ^c	Neutropénie <1 x 10 ⁹ cellules/l ^c
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie ^c		Hypertriglycémie ^c
Affections gastro-intestinales		Nausées	
Affections hépatobiliaires		Élévation ALAT ≥ 3 x LSN ^c	Élévation ASAT ≥ 3 x LSN ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Acné
Investigations			Prise de poids Élévation de la créatine phosphokinase >5 x LSN ^c

^a Terme combiné incluant sinusite aiguë, épiglottite, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, angine pharyngée, rhinite, sinusite, angine, trachéite, infection des voies respiratoires supérieures.

^b Terme combiné incluant eczéma herpétiforme, *Herpes simplex*, *Herpes simplex* ophtalmique, herpès labial.

^c Inclut les variations biologiques détectées pendant la surveillance réalisée en routine (voir texte ci-dessous).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Nausées

Pendant 52 semaines, chez les patients naïfs de tout traitement, la fréquence des nausées a été plus élevée avec l'association du méthotrexate avec Olumiant (9,3 %) qu'avec le méthotrexate seul (6,2 %) ou Olumiant seul (4,4 %). Les nausées ont été plus fréquentes pendant les 2 premières semaines de traitement.

Infections

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, le taux d'incidence de toutes les infections (taux de patients ayant au moins 1 événement pour 100 patients-années d'exposition) a été de 101 avec

Olumiant, contre 83 avec le placebo. La plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études comprenant les deux doses, des infections ont été rapportées chez 31,9 %, 28,8 % et 24,1 % des patients jusqu'à 16 semaines dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo respectivement. Les taux de déclaration d'EI liés à une infection pour Olumiant par rapport au placebo ont été : infections des voies respiratoires supérieures (14,7 % *versus* 11,7 %), infections urinaires (3,4 % *versus* 2,7 %), gastroentérite (1,6 % *versus* 0,8 %), *Herpes simplex* (1,8 % *versus* 0,7 %) et zona (1,4 % *versus* 0,4 %). Chez les patients naïfs de tout traitement, jusqu'à 52 semaines, la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures a été plus élevée avec le traitement associant le méthotrexate et Olumiant (26,0 %) qu'avec le méthotrexate seul (22,9 %) ou Olumiant seul (22,0 %). Le taux d'infections graves avec Olumiant (1,1 %) a été similaire à celui observé avec le placebo (1,2 %). Les infections graves les plus fréquentes sous Olumiant ont été le zona et la cellulite. Le taux d'infections graves est resté stable pendant une exposition à long terme. Le taux d'incidence global des infections graves dans le programme d'études cliniques a été de 3,2 pour 100 patients-années.

Élévations des transaminases hépatiques

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 1,4 % et 0,8 % des patients traités par Olumiant, contre 1,0 % et 0,8 % des patients traités par placebo respectivement. La plupart des cas d'élévations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires.

Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association d'Olumiant avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le méthotrexate, a entraîné une fréquence accrue de ces élévations. Jusqu'à 52 semaines, la fréquence des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN était plus élevée avec l'association de méthotrexate et d'Olumiant (7,5 % et 3,8 %) qu'avec le méthotrexate seul (2,9 % et 0,5 %) ou Olumiant seul (1,9 % et 1,3 %).

Le schéma et l'incidence de l'élévation d'ALAT/ASAT sont restés stables dans le temps, y compris dans l'étude d'extension à long terme.

Élévations des lipides

Le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Aucun changement du rapport LDL/HDL n'a été observé. Les élévations ont été observées à 12 semaines et sont restées stables par la suite à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme. Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, les taux suivants ont été observés pour Olumiant *versus* placebo :

- Augmentation du cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/l : 49,1 % *versus* 15,8 %, respectivement
- Augmentation du LDL-cholestérol $\geq 3,36$ mmol/l : 33,6 % *versus* 10,3 %, respectivement
- Augmentation du HDL-cholestérol $\geq 1,55$ mmol/l : 42,7 % *versus* 13,8 %, respectivement
- Augmentation des triglycérides $\geq 5,65$ mmol/l : 0,4 % *versus* 0,5 %, respectivement

Dans les études comprenant les deux doses, une relation dose-effet a été observée avec une augmentation du cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/L rapportée chez 48,8 %, 34,7 % et 17,8 % des patients jusqu'à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo.

Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines pour revenir aux taux avant mise sous traitement.

Créatine phosphokinase (CPK)

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des augmentations des valeurs de la CPK ont été fréquentes. Des augmentations significatives (> 5 x LSN) ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Olumiant et 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. Une relation dose-effet a été observée entre la dose et les élévations de la CPK ≥ 5 x LSN rapportées chez 1,5 %, 0,8 % et 0,6 % des patients à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo. La plupart des cas ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques, aucun cas de

rhabdomyolyse n'a été confirmé. Des élévations de la CPK ont été observées à 4 semaines et sont restées stables à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris par la suite pendant l'étude d'extension à long terme.

Neutropénie

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles en-dessous de 1×10^9 cellules/l sont survenues chez 0,3 % des patients traités par Olumiant contre 0 % des patients ayant reçu le placebo. Aucune corrélation claire n'a été établie entre les baisses du nombre de polynucléaires neutrophiles et la survenue d'infections graves. En revanche, dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en cas de découverte d'un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1 \times 10^9$ cellules/L. Le schéma et l'incidence des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles sont restés stables dans le temps à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Thrombocytose

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des augmentations du nombre de plaquettes au-dessus de 600×10^9 cellules/l sont apparues chez 2,0 % des patients traités par Olumiant 4 mg et 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun lien n'a été établi entre l'augmentation du nombre de plaquettes et les effets indésirables de nature thrombotique. Le schéma et l'incidence des augmentations du nombre de plaquettes sont restés stables dans le temps à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques jusqu'à 40 mg et des doses multiples jusqu'à 20 mg par jour pendant 10 jours ont été administrées dans le cadre des études cliniques, sans toxicité limitant la dose. Les effets indésirables étaient comparables à ceux observés à des doses plus faibles, et aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. Les données pharmacocinétiques d'une dose unique de 40 mg, administrée à des volontaires sains, indiquent que plus de 90 % de la dose administrée devrait être éliminée dans les 24 heures. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables. Les patients développant des effets indésirables doivent recevoir un traitement approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseur sélectif, code ATC : L04AA37

Mécanisme d'action

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK) 1 et JAK2. Dans des tests d'activité d'enzymes isolées, le baricitinib a inhibé l'activité de JAK1, JAK2, de la tyrosine kinase 2 et de JAK3 avec des valeurs de CI_{50} de 5,9, 5,7, 53 et > 400 nM respectivement.

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. Dans la voie de signalisation intracellulaire, les JAK phosphorylent et activent des transducteurs de signaux et activateurs de transcription (STATs), qui activent l'expression des gènes dans la cellule. Le

baricitinib module ces voies de signalisation par inhibition partielle de l'activité enzymatique de JAK1 et de JAK2, réduisant ainsi la phosphorylation et l'activation des STAT.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6

L'administration du baricitinib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6 dans le sang total de sujets sains, avec une inhibition maximale qui a été observée 2 heures après l'administration de la dose et est revenue à une valeur proche de celle observée à l'inclusion dans les 24 heures.

Immunoglobulines

Les valeurs moyennes d'IgG, d'IgM et d'IgA sériques ont diminué dans les 12 semaines suivant le début du traitement par Olumiant et sont restées stables, à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, pendant au moins 104 semaines. Chez la plupart des patients, les modifications des immunoglobulines sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Lymphocytes

Le nombre absolu moyen de lymphocytes a augmenté dans la semaine suivant l'instauration du traitement par Olumiant, est revenu au même niveau qu'à l'inclusion à la semaine 24, puis est resté stable pendant au moins 104 semaines. Pour la plupart des patients, les modifications du nombre de lymphocytes sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Protéine C-réactive

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des diminutions de la protéine C-réactive (CRP) sérique ont été observées dès la première semaine de traitement par Olumiant et se sont maintenues pendant toute la durée du traitement.

Créatinine

Le baricitinib a induit une augmentation moyenne des taux de créatinine sérique de 3,8 µmol/l après deux semaines de traitement, par rapport au placebo, qui s'est stabilisée par la suite jusqu'à 104 semaines de traitement. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition de la sécrétion de créatinine par le baricitinib dans les tubules rénaux. Par conséquent, les estimations du taux de filtration glomérulaire basées sur la créatinine sérique peuvent être légèrement réduites, sans diminution réelle de la fonction rénale ou de survenue d'effets indésirables rénaux.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité d'Olumiant administré une fois par jour ont été évaluées dans 4 études de phase III multicentriques, randomisées, en double-aveugle chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, diagnostiquée conformément aux critères ACR/EULAR 2010 (voir Tableau 3). Les patients de plus de 18 ans pouvaient participer à ces études. La présence d'au moins 6 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées était requise à l'inclusion. Tous les patients arrivés au terme de ces études étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme et recevoir jusqu'à 4 ans de traitement.

L'étude clinique RA-BEGIN chez les patients naïfs de méthotrexate fournit des informations supplémentaires dans la population-cible de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres DMARDs (voir rubrique 4.1).

Tableau 3. Synthèse des études cliniques

Nom de l'étude (Durée)	Population (Nombre)	Bras de traitement	Synthèse des principales mesures de résultat
RA-BEGIN (52 semaines)	Naïfs de MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 4 mg 1x/j + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 24 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)
RA-BEAM (52 semaines)	MTX-RI ² (1 305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Adalimumab 40 mg SC 1 sem./2 • Placebo <p>Tous les patients étaient sous MTX en traitement de fond</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Raideur articulaire matinale
RA-BUILD (24 semaines)	DMARD conventionnel el-RI ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 2 mg 1x/j • Placebo <p>Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond⁵, si l'administration du DMARD conventionnel était stable à l'entrée dans l'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Progression radiographique (mTSS) • Raideur articulaire matinale
RA-BEACON (24 semaines)	TNF-RI ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 2 mg 1x/j • Placebo <p>Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)

Abréviations : 1x/j = une fois par jour ; 1 sem./2 = une semaine sur 2 ; SC = sous-cutané ; ACR = American College of Rheumatology ; SDAI = Simplified Disease Activity Index (version simplifiée de l'indice d'activité de la maladie) ; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (questionnaire d'évaluation de l'état de santé utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde) ; mTSS = Score Total de Sharp modifié

¹ Patients ayant reçu moins de 3 administrations de méthotrexate (MTX) ; naïfs de traitement par d'autres DMARDs conventionnels ou biologiques

² Patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (+/- d'autres DMARDs conventionnels) ; naïfs de traitement biologique

³ Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD conventionnel ; naïfs de traitement biologique

⁴ Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD biologique ; incluant au moins un inhibiteur du TNF

⁵ Les DMARDs conventionnels concomitants les plus fréquents étaient MTX, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine

Réponse clinique :

Dans toutes les études, les patients traités par Olumiant 4 mg une fois par jour ont montré une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à 12 semaines statistiquement significativement plus élevée comparée au placebo, au MTX ou à l'adalimumab (voir tableau 4). Le délai d'apparition de l'efficacité a été court pour toutes les mesures, avec des réponses significativement plus élevées dès la semaine 1. Des taux de réponse persistants et durables ont été observés, avec des réponses ACR20/50/70 qui se sont maintenus pendant au moins 2 ans, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné des améliorations significatives de toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, incluant le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales du patient et du médecin, l'indice HAQ-DI, l'évaluation de la douleur et la CRP, par rapport au placebo ou au MTX en monothérapie. Dans l'étude RA-BEAM, le traitement par Olumiant a entraîné une amélioration significative des évaluations globales du patient et du médecin, de l'indice HAQ-DI, de l'évaluation de la douleur et de la CRP aux semaines 12, 24 et 52 par rapport à l'adalimumab.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo dans lesquelles le MTX n'était pas requis, 501 patients randomisés dans les groupes baricitinib 2 mg ou 4 mg ont reçu du MTX en traitement de fond, et 303 ont reçu un DMARD conventionnel autre que le MTX (environ la moitié avec le MTX et l'autre moitié sans). Les DMARDs concomitants les plus fréquents chez ces patients étaient le MTX (79 % des patients), l'hydroxychloroquine (19 %), le léflunomide (11 %) et la sulfasalazine (9 %). Aucune différence pertinente concernant l'efficacité et la sécurité a été observée dans les sous-groupes définis par type de DMARDs concomitants utilisés en association avec le baricitinib.

Rémission et faible niveau d'activité de la maladie

La proportion de patients atteignant la rémission, définie par un SDAI $\leq 3,3$ et un CDAI $\leq 2,8$, aux semaines 12 et 24, était statistiquement et significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX (tableau 4).

Dans les 4 études, la proportion de patients atteignant un faible niveau d'activité de la maladie ou la rémission (DAS-28 lié à la vitesse de sédimentation DAS28-VS ou DAS-28 lié au dosage à ultrasensible de la CRP DAS28-CRP_{us} $\leq 3,2$ et DAS28-VS ou DAS28-CRP_{us} $< 2,6$) aux semaines 12 et 24 était significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX.

Des taux de rémission plus élevés que dans le groupe placebo ont été observés dès la semaine 4. En tenant compte de l'étude d'extension à long terme, les taux de rémission et de faible niveau d'activité de la maladie se sont maintenus pendant au moins 2 ans.

Tableau 4 : Réponse, rémission et capacité fonctionnelle

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX			RA-BEAM Patients MTX-RI			RA-BUILD Patients DMARD conventionnel-RI			RA-BEACON Patients TNF-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20 :												
Semaine 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Semaine 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Semaine 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50 :												
Semaine 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Semaine 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Semaine 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70 :												
Semaine 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Semaine 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Semaine 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2 :												
Semaine 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Semaine 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Semaine 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-VS ≤ 3,2 :												
Semaine 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Semaine 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Semaine 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3 :												
Semaine 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Semaine 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Semaine 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8 :												
Semaine 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Semaine 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Semaine 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI Différence minimale cliniquement importante (diminution du score HAQ-DI ≥ 0,30) :												
Semaine 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Semaine 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Semaine 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Note : Proportions de répondeurs à chaque repère temporel basées sur ceux initialement randomisés dans le groupe de traitement (N). Les patients ayant arrêté le traitement ou ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs par la suite.

Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo

* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX pour l'étude RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05 ; †† p ≤ 0,01 ; ††† p ≤ 0,001 versus adalimumab

Réponse radiographique

L'effet d'Olumiant sur la progression des lésions structurales articulaires a été évalué radiographiquement dans les études RA-BEGIN, RA-BEAM et RA-BUILD, au moyen du Score Total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, du score d'érosion et du score de rétrécissement de l'espace articulaire.

Le traitement par Olumiant 4 mg a entraîné une inhibition statistiquement significative de la progression des lésions structurales articulaires (tableau 5). Les analyses des scores d'érosions et du rétrécissement de l'espace articulaire étaient cohérentes avec les scores globaux. La proportion de patients sans progression radiographique (changement mTSS ≤ 0) a été significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo aux semaines 24 et 52.

Tableau 5. Modifications radiographiques

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX			RA-BEAM Patients sous MTX-RI			RA-BUILD Patients sous DMARDs conventionnels-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Score Total de Sharp modifié, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Semaine 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Score d'érosion, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Semaine 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Score de pincement de l'interligne articulaire, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Semaine 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Proportion de patients sans progression radiographique^b :									
Semaine 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semaine 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo

^a Données avec le placebo à la semaine 52 issues d'une extrapolation linéaire

^b Aucune progression = modification mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX pour l'étude RA-BEGIN)

Réponse fonctionnelle et résultats liés à l'état de santé

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la capacité fonctionnelle par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), telle que mesurée par l'indice HAQ-DI, aux semaines 12, 24 et 52. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative (HAQ-DI $\geq 0,30$) était également plus élevée avec Olumiant qu'avec le placebo ou le MTX à la semaine 12 (tableau 4). Des améliorations ont été observées dès la semaine 1 et, dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM, ces améliorations se sont maintenues jusqu'à 52 semaines.

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la douleur par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100, à 12 semaines. Une diminution statistiquement significative de la douleur a été observée dès la semaine 1, et s'est maintenue jusqu'à 52 semaines dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM.

Dans les études RA-BEAM et RA-BUILD, le traitement par Olumiant 4 mg a entraîné une amélioration significative de la durée moyenne et de la sévérité de la raideur articulaire matinale par rapport au placebo ou à l'adalimumab, évaluée par des relevés électroniques quotidiens des patients sur 12 semaines.

Dans toutes les études, les patients traités par Olumiant ont rapporté des améliorations de la qualité de vie, mesurée par le score du statut fonctionnel du questionnaire abrégé (Short Form 36) de qualité de vie SF-36 et de la fatigue, mesurée par le score d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

Olumiant 4 mg versus 2 mg

Les différences d'efficacité entre les doses de 4 mg et de 2 mg ont été les plus marquées dans la population ayant une réponse inadéquate aux DMARDs biologiques-RI (RA-BEACON), dans laquelle des améliorations statistiquement significatives pour certaines composantes de la réponse ACR telles que le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées dans le groupe Olumiant 4 mg par rapport au groupe placebo à la semaine 24, mais pas dans le groupe Olumiant 2 mg par rapport au groupe placebo. De plus, dans les deux études RA-BEACON et RA-BUILD, le délai d'apparition de l'efficacité a été plus court et l'amplitude de l'effet a été généralement plus importante avec la dose de 4 mg qu'avec celle de 2 mg.

Dans l'étude d'extension à long terme, les patients des études RA-BEAM, RA-BUILD et RA-BEACON ayant atteint un état de faible niveau d'activité de la maladie prolongé ou de rémission (CDAI \leq 10) après au moins 15 mois de traitement avec Olumiant 4 mg une fois par jour, ont été de nouveau randomisés selon un rapport 1:1, en double-aveugle, pour continuer à recevoir la dose de 4 mg une fois par jour ou réduire la dose à 2 mg une fois par jour. La majorité des patients a maintenu un état de faible niveau d'activité de la maladie ou sont restés en rémission selon le score CDAI :

- À la semaine 12 : 234/251 (93 %) ont continué la dose de 4 mg et 207/251 (82 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,001$)
- À la semaine 24 : 163/191 (85 %) ont continué la dose de 4 mg et 144/189 (76 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,05$)
- À la semaine 48 : 57/73 (78 %) ont continué la dose de 4 mg et 51/86 (59 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,05$)

La majorité des patients qui n'a pas conservé un état de faible niveau d'activité de la maladie ou ne sont pas restés en rémission après la réduction de la dose ont pu retrouver le contrôle de la maladie après la réinstauration de la dose de 4 mg.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Olumiant dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite idiopathique chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de baricitinib, une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique a été observée dans l'intervalle de la dose thérapeutique. La pharmacocinétique du baricitinib est linéaire dans le temps.

Absorption

Après administration orale, le baricitinib est rapidement absorbé avec un t_{max} médian d'environ 1 heure (intervalle 0,5 - 3,0 h) et une biodisponibilité absolue d'environ 79 % (Coefficient de variation CV = 3,94 %). La consommation d'aliments a donné lieu à une diminution de l'exposition pouvant atteindre 14 %, une diminution de la C_{max} pouvant atteindre 18 % et un t_{max} retardé de 0,5 heure. L'administration pendant les repas n'a pas été associée à un effet cliniquement pertinent sur l'exposition.

Distribution

Le volume moyen de distribution après une administration par perfusion intraveineuse a été de 76 l, ce qui indique la distribution du baricitinib dans les tissus. Environ 50 % du baricitinib se lie à des protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le métabolisme du baricitinib est médié par le CYP3A4, avec moins de 10 % de la dose identifiée comme ayant subi une biotransformation. Aucun métabolite n'était quantifiable dans le plasma. Dans une étude de pharmacologie clinique, le baricitinib a été principalement excrété sous forme inchangée dans les urines (69 %) et dans les selles (15 %), et seulement 4 métabolites oxydatifs mineurs ont été identifiés (3 dans les urines ; 1 dans les selles), ce qui représente approximativement 5 % et 1 % de la dose, respectivement. *In vitro*, le baricitinib est un substrat du CYP3A4, de l'OAT3, de la Pgp, de la BCRP et de la MATE2-K, et un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BCRP, MATE1 et MATE2-K, mais le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs est peu probable, sauf pour les substrats de l'OCT1 (voir rubrique 4.5)

Élimination

L'élimination rénale est le principal mécanisme de la clairance du baricitinib par filtration glomérulaire et sécrétion active via OAT3, Pgp, BCRP et MATE2-K. Dans une étude de pharmacologie clinique, environ 75 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines, tandis qu'environ 20 % de la dose a été éliminée dans les selles. La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde étaient respectivement de 9,42 l/h (CV = 34,3 %) et de 12,5 h (CV = 27,4 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre étaient respectivement 1,4 et 2,0 fois plus élevées chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde que chez les sujets sains.

Insuffisance rénale

Il a été démontré que la fonction rénale avait un effet significatif sur l'exposition au baricitinib. Les rapports moyens de l'AUC chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,41 (IC 90 % : 1,15-1,74) et de 2,22 (IC 90 % : 1,81-2,73). Les rapports moyens de la C_{max} chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,16 (IC 90 % : 0,92-1,45) et de 1,46 (IC 90 % : 1,17-1,83). Voir la rubrique 4.2 pour les doses recommandées.

Insuffisance hépatique

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation du baricitinib n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées

Un âge supérieur ou égal à 65 ou 75 ans n'a pas d'effet sur l'exposition au baricitinib (C_{max} et AUC).

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du baricitinib n'ont pas encore été établies dans une population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

Autres facteurs intrinsèques

Le poids corporel, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib. Les effets moyens des facteurs intrinsèques sur les paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) sont généralement restés dans la variabilité pharmacocinétique inter-sujet du baricitinib. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire sur la base de ces facteurs liés au patient.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des diminutions des lymphocytes, des éosinophiles et des basophiles, de même qu'une déplétion lymphoïde dans des organes/tissus du système immunitaire, ont été observées chez des souris, des rats et des chiens. Des infections opportunistes liées à la démodécie (gale) ont été observées chez des chiens à des expositions d'environ 7 fois l'exposition humaine. Des diminutions des paramètres érythrocytaires ont été observées chez des souris, des rats et des chiens à des expositions d'environ 6 à 36 fois l'exposition humaine. Une dégénérescence du cartilage de croissance du sternum a été observée chez certains chiens, à une incidence faible et également chez les animaux de contrôle, mais avec une relation dose-effet concernant la gravité. La pertinence clinique n'est pas connue à ce jour.

Dans les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat et le lapin, il a été démontré que le baricitinib a réduit la croissance/le poids du fœtus et provoqué des malformations du squelette (à des expositions d'environ 10 et 39 fois l'exposition humaine respectivement). Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été observé à des expositions correspondant à 2 fois l'exposition humaine sur la base de l'AUC.

Dans une étude de fertilité combinée sur des rats mâles/femelles, le baricitinib a diminué les capacités d'accouplement globales (diminution des indices de fertilité et de conception). Chez les rats femelles, une diminution du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, une augmentation des pertes avant implantation et/ou d'effets indésirables sur la survie intrautérine des embryons ont été observées. En l'absence d'effet sur la spermatogenèse (évaluée par histopathologie) ou sur les critères d'évaluation de la semence/du sperme chez les rats mâles, la diminution des capacités d'accouplement globales est sans doute due à ces effets sur les femelles.

Le baricitinib a été détecté dans le lait de rats allaitantes. Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal, une baisse du poids des petits et une diminution de la survie post-natale ont été observées à des expositions de respectivement 4 et 21 fois l'exposition humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyaux des comprimés

- cellulose microcristalline
- croscarmellose sodique
- stéarate de magnésium
- mannitol

Pelliculage

- oxyde de fer rouge (E172)
- lécithine (soja) (E322)
- macrogol

- alcool polyvinylique
- talc
- dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène - aluminium dans des boîtes de 14, 28, 35, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées perforées en dose unitaire en chlorure de polyvinyle/aluminium/polyamide orienté- aluminium dans des boîtes de 28 x 1 ou 84 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

EU/1/16/1170/001
 EU/1/16/1170/002
 EU/1/16/1170/003
 EU/1/16/1170/004
 EU/1/16/1170/005
 EU/1/16/1170/006
 EU/1/16/1170/007
 EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

EU/1/16/1170/009
 EU/1/16/1170/010
 EU/1/16/1170/011
 EU/1/16/1170/012
 EU/1/16/1170/013
 EU/1/16/1170/014
 EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
ESPAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement d'Olumiant dans chaque Etat-Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit convenir du contenu et du format du matériel d'éducation, incluant le plan de communication, les modalités de distribution et les autres aspects du programme avec l'autorité nationale compétente.

Les principaux objectifs de ce programme sont de sensibiliser les prescripteurs aux risques associés à l'utilisation du médicament, et de mettre en évidence les mesures spécifiques additionnelles de réduction du risque à réaliser avant et pendant le traitement par Olumiant.

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra s'assurer que, dans chaque Etat-Membre dans lequel Olumiant est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire

Olumiant le matériel d'éducation pour le médecin ont reçu le matériel d'éducation pour le médecin, qui doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La notice incluant la Carte de Surveillance du patient
- Le guide à l'intention des professionnels de santé pour aider au conseil du patient
- Des Cartes de surveillance du patient additionnelles

Le guide pour les professionnels de santé doit contenir les éléments essentiels suivants :

- Olumiant augmente le risque potentiel d'infections. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes suggérant une infection surviennent.
- L'utilisation d'Olumiant doit être interrompue en cas de zona ou toute autre infection qui ne répond pas à un traitement standard, jusqu'à résolution de l'épisode. Les patients ne doivent pas être immunisés avec l'utilisation de vaccins vivants atténués peu avant ou pendant le traitement par Olumiant.
- Les prescripteurs doivent dépister les patients concernant les hépatites virales avant de commencer le traitement par Olumiant. Une tuberculose active doit également être exclue.
- L'utilisation d'Olumiant est associée à une dyslipidémie. Les prescripteurs doivent surveiller les paramètres lipidiques du patient et prendre en charge la dyslipidémie, si elle est détectée.
- Olumiant est contre-indiqué pendant la grossesse puisque les données précliniques ont montré une réduction de la croissance fœtale et des malformations. Les médecins doivent conseiller aux femmes en âge de procréer l'utilisation d'une contraception pendant le traitement, et une semaine après la fin du traitement. Si une grossesse planifiée est envisagée, le traitement par Olumiant doit être interrompu.
- Le but et l'utilisation de la Carte de Surveillance du patient.

La Carte de Surveillance du patient doit contenir les messages essentiels suivants :

- Le traitement par Olumiant peut augmenter le risque d'infections et de réactivation virale.
- Les signes ou symptômes des infections, y compris les symptômes généraux, et plus particulièrement les signes et symptômes de la tuberculose et du zona ; et un avertissement pour les patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes suggérant une infection apparaissent.
- Olumiant ne doit pas être pris pendant la grossesse et les femmes doivent informer le médecin si elles débutent (ou souhaitent débuter) une grossesse.
- Le patient peut avoir besoin de faire contrôler son taux de cholestérol pendant le traitement.
- Les coordonnées du prescripteur
- La Carte de Surveillance du patient doit être portée par le patient à tout moment et doit être montrée aux autres professionnels de santé impliqués dans leur traitement.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTONS POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 2 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de baricitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
35 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
84 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

QR code à intégrer + www.olumiant.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1170/001	(14 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/002	(28 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/004	(35 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/005	(56 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/006	(84 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/008	(98 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES NON-PERFORÉES CALENDAIRES POUR LES
COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 2 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun.
Mar.
Mer.
Jeu.
Ven.
Sam.
Dim.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES PERFORÉES EN DOSE UNITAIRE POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS
DE 2 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTONS POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 4 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 4 mg de baricitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
35 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
84 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

QR code à intégrer + www.olumiant.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1170/009	(14 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/010	(28 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/012	(35 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/013	(56 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/014	(84 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 comprimés pelliculés)
EU/1/16/1170/016	(98 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES NON-PERFORÉES CALENDAIRES POUR LES
COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 4 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun.
Mar.
Mer.
Jeu.
Ven.
Sam.
Dim.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES PERFORÉES EN DOSE UNITAIRE POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS
DE 4 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

Baricitinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Olumiant et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Olumiant
3. Comment prendre Olumiant
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Olumiant
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Olumiant et dans quels cas est-il utilisé

Olumiant contient la substance active baricitinib. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs des Janus kinases, qui contribuent à réduire l'inflammation.

Olumiant est utilisé pour traiter les adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, maladie inflammatoire des articulations, si le traitement antérieur n'a pas bien marché ou n'a pas été toléré. Olumiant peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments, comme le méthotrexate.

Olumiant agit en réduisant l'activité d'une enzyme dans le corps appelée « Janus kinase », qui est impliquée dans l'inflammation. En réduisant l'activité de cette enzyme, Olumiant contribue à réduire la douleur, la raideur et le gonflement de vos articulations, ainsi que la fatigue, et à ralentir les lésions osseuses et cartilagineuses dans les articulations. Ces effets peuvent vous aider à réaliser normalement vos activités quotidiennes et donc améliorer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Olumiant

Ne prenez jamais Olumiant :

- si vous êtes allergique au baricitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Olumiant ou pendant le traitement :

- si vous avez une infection, ou si vous en avez souvent. Informez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que fièvre, plaies, sensation de fatigue inhabituelle ou problèmes dentaires, ces symptômes pouvant être des signes d'infection. Olumiant peut réduire la capacité de votre corps à lutter contre les infections et peut aggraver une infection existante ou accroître le risque de développer une nouvelle infection
- si vous avez, ou avez déjà eu, la tuberculose. Vous devrez faire des tests de dépistage de la tuberculose avant de prendre Olumiant. Informez votre médecin si vous présentez une toux persistante, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids pendant le traitement par Olumiant, ces symptômes peuvent être des signes de tuberculose
- si vous avez déjà eu une infection d'herpès (zona), car Olumiant risque de la réactiver. Informez votre médecin si vous présentez une éruption cutanée douloureuse avec des cloques pendant le traitement par Olumiant, ces symptômes peuvent être des signes de zona
- si vous avez, ou si vous avez déjà eu, une hépatite B ou C
- si vous devez vous faire vacciner. Certains vaccins (vivants) ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Olumiant
- si vous avez un cancer, car votre médecin devra décider si vous pouvez continuer de prendre Olumiant
- si vous avez une mauvaise fonction hépatique

Vous pourriez avoir à faire des tests sanguins avant ou pendant le traitement par Olumiant, afin de vérifier si vous avez un faible nombre de globules rouges (anémie), un faible nombre de globules blancs (neutropénie ou lymphopénie), des taux élevés de lipides sanguins (cholestérol) ou des taux élevés d'enzymes hépatiques, pour s'assurer que le traitement par Olumiant peut vous être administré sans causer de problèmes.

Enfants et adolescents

Olumiant ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence d'informations sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Olumiant

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Olumiant si vous prenez :

- du probénécide (contre la goutte), car ce médicament peut augmenter les taux d'Olumiant dans votre sang. Si vous prenez du probénécide, la dose recommandée d'Olumiant est de 2 mg une fois par jour
- un médicament antirhumatismal en injection
- des médicaments utilisés pour contrôler la réponse immunitaire du corps, comme l'azathioprine, le tacrolimus ou la ciclosporine
- d'autres médicaments appartenant au groupe des inhibiteurs des Janus kinases, comme le ruxolitinib

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Olumiant et pendant au moins une semaine après la dernière administration d'Olumiant. Vous devez informer votre médecin si vous débutez une grossesse car Olumiant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Vous ne devez pas utiliser Olumiant pendant que vous allaitez car on ignore si ce médicament passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devez décider si vous devez allaiter ou utiliser Olumiant. Vous ne devez pas faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Olumiant n'a aucun effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Olumiant

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour. Votre médecin peut vous prescrire une dose plus basse de 2 mg une fois par jour, en particulier si vous avez plus de 75 ans ou si vous présentez un risque accru d'infections. Si le médicament fonctionne bien, votre médecin pourra décider de réduire la dose.

Si votre fonction rénale est réduite, la dose recommandée d'Olumiant est de 2 mg une fois par jour.

Olumiant doit être pris par voie orale. Vous devez avaler le comprimé avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans aliments. Pour ne pas oublier de prendre Olumiant, il est conseillé de prendre le médicament à la même heure chaque jour.

Si vous avez pris plus d'Olumiant que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Olumiant que vous n'auriez dû, contactez votre médecin. Vous pourriez présenter certains effets indésirables décrits à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre Olumiant

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez.
- Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant une journée entière, sautez la dose omise et prenez seulement comme d'habitude une dose unique le lendemain.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Olumiant

N'arrêtez pas de prendre Olumiant sauf si votre médecin vous l'a demandé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Infections telles que le zona, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

Informez votre médecin ou demandez une aide médicale immédiatement si vous présentez les symptômes suivants, qui peuvent être des signes de zona (Varicelle-zona) :

- éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques et de fièvre

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- infections de la gorge et du nez
- taux élevés de lipides sanguins (cholestérol) identifiés par test sanguin

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- herpès labial (*Herpes simplex*)
- infection donnant des nausées ou une diarrhée (gastroentérite)
- infection urinaire
- Nombre élevé de plaquettes (cellules intervenant dans la coagulation sanguine), identifié par un test sanguin
- envie de vomir (nausées)
- taux élevés d'enzymes hépatiques, identifiés par un test sanguin

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- nombre de globules blancs bas (neutrophiles), identifié par un test sanguin
- augmentation d'une enzyme appelée créatine kinase, identifiée par un test sanguin
- taux élevés de lipides sanguins (triglycérides), identifiés par un test sanguin
- acné
- prise de poids

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). * En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Olumiant

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Olumiant

- La substance **active** est le baricitinib. Chaque comprimé contient 2 ou 4 milligrammes de baricitinib.
- Les **autres** composants sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, oxyde de fer rouge (E172), lécithine (soja) (E322), macrogol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Olumiant et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés Olumiant 2 mg sont oblongs, de couleur rose pâle, portant l'indication « Lilly » sur une face et « 2 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés Olumiant 4 mg sont ronds, de couleur rose moyen, portant l'indication « Lilly » sur une face et « 4 » sur l'autre face.

Les comprimés sont arrondis et dotés de creux pour faciliter la manipulation.

Olumiant 2 mg et 4 mg sont disponibles en boîtes de plaquettes thermoformées calendaires de 14, 28, 35, 56, 84 et 98 comprimés et en boîte de plaquettes thermoformées perforées en dose unique de 28 x 1 et 84 x 1 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

Fabricant : Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

SLOVENIJA

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

QR code à intégrer + www.olumiant.eu

Veillez détacher cette partie de la notice et la conserver avec vous.

**Information pour le patient sur OLUMIANT®
(baricitinib)**

Ce document contient des informations importantes que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Olumiant.

Gardez cette carte avec vous et montrez-la aux autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge médicale ou dans le traitement.

Votre nom :

Nom du médecin (qui a prescrit Olumiant) :

Numéro de téléphone du médecin :

Grossesse :

- Ne prenez pas Olumiant si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être :
- Utilisez un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Olumiant (et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement)
- Informez immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse (ou si vous souhaitez être enceinte)

Infections :

Olumiant peut aggraver une infection existante ou augmenter la probabilité de développer une nouvelle infection. Informez votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection, notamment :

- Fièvre, plaies, sensation anormale de fatigue ou problèmes dentaires.
- Toux persistante, sueurs nocturnes et perte de poids. Ils peuvent être les symptômes d'une tuberculose (une maladie infectieuse des poumons).
- Éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques. Elle peut être le signe d'une infection à zona.

Lipides sanguins :

Votre médecin peut vérifier les taux de lipides dans votre sang tels que le cholestérol, pendant le traitement par Olumiant.