



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-90142046- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-90142046- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) solicita la aprobación de nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OLUMIANT / BARICITINIB; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO – BARICITINIB 2 mg y COMPRIMIDO RECUBIERTO – BARICITINIB 4 mg; aprobadas por Certificado N° 58.623.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 4° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OLUMIANT / BARICITINIB; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO – BARICITINIB 2 mg y COMPRIMIDO RECUBIERTO – BARICITINIB 4 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-46992447-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-46992635-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.623, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-90142046- -APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.16 12:41:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.16 12:41:59 -03:00

(Proyecto de Prospecto)

Información para el Médico

**OLUMIANT®
BARICITINIB**
2 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

**OLUMIANT®
BARICITINIB**
4 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Logo Lilly

Venta bajo receta.

DESCRIPCIÓN

OLUMIANT® (baricitinib) es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK, por sus siglas en inglés). Está disponible como comprimido recubierto con película de liberación inmediata para administración vía oral. Los comprimidos contienen una zona cóncava en cada lado.

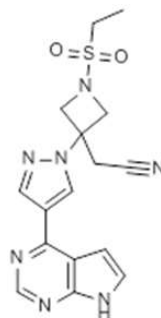
OLUMIANT® 2 mg

Comprimidos recubiertos con película de color rosa claro, de forma oblonga, grabados en bajorrelieve con “Lilly” en un lado y “2” en el otro.

OLUMIANT® 4 mg

Comprimidos recubiertos con película de color rosa de intensidad media, redondos, grabados en bajorrelieve con “Lilly” en un lado y “4” en el otro.

El nombre químico de baricitinib es {1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-yl]azetidín-3-yl} acetónitrilo. La fórmula estructural es:



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

1/29
IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

La fórmula empírica del baricitinib es $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ y el peso molecular es 371,42.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de OLUMIANT® 2 mg contiene:

Baricitinib.....2 mg

Excipientes:

Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.

Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

Cada comprimido recubierto de OLUMIANT® 4 mg contiene:

Baricitinib.....4 mg

Excipientes:

Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.

Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA37.

INDICACIONES

Artritis reumatoidea

OLUMIANT® está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. OLUMIANT® se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Dermatitis atópica

OLUMIANT® está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Artritis reumatoidea

La dosis recomendada de OLUMIANT® es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede 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 una disminución progresiva de la dosis.

Dermatitis atópica

La dosis recomendada de Olumiant es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes

2/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 82 de 166

de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede 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 una disminución progresiva de la dosis.

Olumiant puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de Olumiant puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos. 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.

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 tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores de hemoglobina se encuentran por encima de estos límites.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de OLUMIANT® en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de OLUMIANT® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administración conjunta con inhibidores OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT® en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa-Cuantitativa*.

Embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En los estudios de artritis reumatoidea, en los pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia.

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

Tuberculosis

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

Anomalías hematológicas

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

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.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. 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 (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). En los ensayos clínicos de artritis reumatoidea se notificaron con más frecuencia infecciones por herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con FARME biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLUMIANT® se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT® 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

4/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 84 de 166

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 agentes vivos atenuados en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de agentes vivos atenuados durante el tratamiento con OLUMIANT® o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con Olumiant se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con OLUMIANT® y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

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 en comparación con placebo. En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron aumentos en la ALT y en la $AST \geq 5$ y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En los ensayos clínicos de artritis reumatoidea en pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con baricitinib en monoterapia. 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 con OLUMIANT® hasta que este diagnóstico se excluya.

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoidea. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de tumores malignos tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLUMIANT® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con OLUMIANT® se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

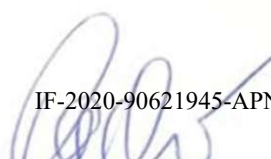
Seguimiento de pruebas analíticas

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

5/29
IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

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 x 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 es < 0,5 x 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 es < 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 FARME biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

En artritis reumatoidea, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

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 de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Diverticulitis

Se han notificado episodios de diverticulitis y perforación gastrointestinal en ensayos clínicos y de fuentes posteriores a la comercialización. Baricitinib debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad diverticular, especialmente en pacientes tratados de forma crónica con medicaciones concomitantes asociadas con un mayor riesgo de diverticulitis: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y opioides. Se deberá evaluar a los pacientes que presenten signos y síntomas abdominales nuevos para la detección temprana de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

Excipientes

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

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. 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.

OLUMIANT® está contraindicado durante el embarazo. 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 OLUMIANT® 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 la excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. OLUMIANT® no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con OLUMIANT® 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

7/29
IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 87 de 166

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con FARME biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis reumatoidea, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina fue limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

Potencial de otros medicamentos para afectar 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 toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC_(0-∞) de baricitinib sin cambio en su t_{máx} o C_{máx}. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibitorio, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibitorio. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a 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 de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib, sin embargo su potencial inhibitorio 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 (un 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

8/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 88 de 166

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos controlados con placebo en artritis reumatoidea de hasta 16 semanas, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OLUMIANT® en monoterapia o en combinación con FARME sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y cefalea (3,8%). Las infecciones notificadas con el tratamiento con OLUMIANT® incluyeron herpes zóster (1,4%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las RAM notificadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Olumiant en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos fueron similares a las observadas en los ensayos de artritis reumatoide, excepto el aumento del colesterol LDL (13,2%) y las infecciones por herpes simple (6,1%). En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, la frecuencia de herpes zóster fue muy rara.

Tabla de reacciones adversas

Artritis reumatoidea

Un total de 3.770 pacientes fueron tratados con OLUMIANT® en ensayos clínicos en artritis reumatoidea, lo que representa 10.127 pacientes-año de exposición. De estos, 2.960 pacientes con artritis reumatoidea estuvieron expuestos a OLUMIANT® durante al menos un año. Se integraron siete ensayos controlados con placebo (1.142 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.215 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de OLUMIANT® en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Dermatitis atópica

Un total de 2.531 pacientes fueron tratados con Olumiant en ensayos clínicos en dermatitis atópica, que representa una exposición total de 2.247 pacientes-años. De estos, 1.106 pacientes con dermatitis atópica estuvieron expuestos a Olumiant durante al menos un año.

Para evaluar la seguridad de Olumiant en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento, se integraron cinco ensayos controlados con placebo (489 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 743 pacientes recibieron placebo).

Tabla 2. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las frecuencias que figuran en la Tabla 2 se basan en datos integrados de las indicaciones de artritis reumatoidea y dermatitis

9/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 89 de 166

atópica, a menos que se indique lo contrario; cuando se observan diferencias notables en la frecuencia de una reacción adversa en una sola indicación, éstas se indican en las notas de pie de página que figuran debajo de la tabla.

Sistema de clasificación de órganos	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	
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 metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a		Hipertrigliceridemia ^a
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ^d Dolor abdominal	Diverticulitis
Trastornos hepato biliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN ^{a,d}	Aumento de AST ≥3 x LSN ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^c	
Trastornos del sistema inmunológico			Edema facial, urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Exploraciones complementarias		Aumento de creatina fosfoquinasa > 5 x LSN ^{a,c}	Aumento de peso

^a Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas.

^b La frecuencia de infecciones por herpes zóster se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoidea.

^c La frecuencia de acné y aumentos en la creatina fosfoquinasa > 5 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoidea y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

10/29

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT


IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 90 de 166

^d La frecuencia de neumonía, trombocitosis con recuentos de plaquetas > 600 x 10⁹ células/l, náuseas y aumentos en la ALT ≥ 3 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoidea y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y OLUMIANT[®] (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u OLUMIANT[®] solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, la frecuencia de aparición de náuseas con Olumiant fue del 0,8%.

En ensayos controlados en artritis reumatoidea de hasta 16 semanas, se produjo dolor abdominal en el 2,1% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de dolor abdominal en los estudios en dermatitis atópica fue similar. Los casos fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

Infecciones

Artritis reumatoidea

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥1 por 100 pacientes-años de exposición) fue de 101 con OLUMIANT[®] en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se notificaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes durante un periodo de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de notificación de las RAM relacionadas con infecciones de Olumiant en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y OLUMIANT[®] (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u OLUMIANT[®] solo (22,0%). La tasa de infecciones graves con OLUMIANT[®] (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para OLUMIANT[®], las infecciones graves más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones graves permaneció 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-años.

Dermatitis atópica

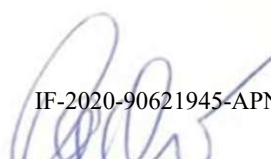
En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con ≥ 1 evento por 100 pacientes-años de exposición) fue 155 con Olumiant 4 mg en comparación con 118 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. Se notificaron infecciones en el 31,5%, el 29,8% y el 24,2% de los pacientes durante un periodo de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Los porcentajes de pacientes que reportaron RAM relacionadas con infecciones con Olumiant 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,5 % frente a 14,1 %), infecciones del tracto urinario (2,0 % frente a 0,8 %), gastroenteritis (1,2 % frente a 0,5 %), herpes simple (6,1 % frente a 2,7 %), herpes zóster (0 % frente a 0,3 %) y neumonía (0 % frente a

11/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 91 de 166

0,1 %). En los ensayos clínicos en dermatitis atópica, la frecuencia de infecciones fue en general similar a la observada en los pacientes con artritis reumatoide, salvo la neumonía, que fue poco frecuente, y el herpes zóster, que fue muy rara. Hubo menos infecciones cutáneas que requirieron tratamiento con antibióticos con Olumiant 4 mg (3,4%) que con placebo (4,4%). Se observó el mismo porcentaje de pacientes con infecciones graves con Olumiant 4 mg que con placebo (0,6%). La tasa de incidencia global de infecciones graves con baricitinib en el programa de ensayos clínicos en dermatitis atópica fue de 2,1 por 100 pacientes-años.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos controlados en artritis reumatoidea de hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior de la normalidad (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT® en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes naïve, la combinación de OLUMIANT® con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Durante un periodo de hasta 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT® (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u OLUMIANT® solo (1,9% y 1,3%).

En ensayos controlados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, se observaron con poca frecuencia aumentos en la ALT y en la AST ≥ 3 x LSN en el 0,2 % y 0,5 % de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg en comparación con el 0,8 % y el 0,8 % respectivamente de los pacientes tratados con placebo.

En ambas indicaciones, también 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. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de la ALT/AST se mantuvieron estables a lo largo del tiempo, incluso en el estudio de extensión a largo plazo

Elevaciones de lípidos

En ensayos clínicos en artritis reumatoidea, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y 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.

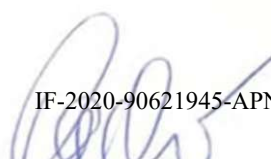
En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L, demostrado en un 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes en un periodo de hasta por 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

12/29

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 92 de 166

En ensayos clínicos en dermatitis atópica, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y los valores medios de colesterol total y colesterol LDL aumentaron hasta la semana 52. No hubo aumento en el cociente LDL/HDL. No se observaron aumentos dependientes de la dosis en los ensayos controlados de hasta 16 semanas para el colesterol total, colesterol LDL o colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos. En ensayos controlados de hasta 16 semanas se observaron los siguientes porcentajes para Olumiant 4 mg vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/l:
 - Artritis reumatoidea: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 20,7 % vs. 10,0 %, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/l:
 - Artritis reumatoidea: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 13,2 % vs 6,3 %, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/l:
 - Artritis reumatoidea: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 25,3 % vs. 14,7 %, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/l:
 - Artritis reumatoidea: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 0,7 % vs. 0,8 %, respectivamente

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En ensayos controlados en artritis reumatoidea de hasta por 16 semanas fueron poco frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times$ LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT® y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK $\geq 5 \times$ LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En ensayos controlados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK y se produjeron en el 3,3 %, 2,5 % y 1,9 % de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. En ambas indicaciones, la mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea y dermatitis atópica no hubo casos confirmados de rhabdomiólisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y permanecieron estables en un valor más alto que el basal a partir de entonces incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

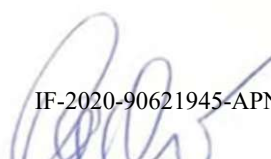
En ensayos controlados en artritis reumatoidea y dermatitis atópica de hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en el 0,2% de los pacientes tratados con OLUMIANT® en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos 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 $< 1 \times 10^9$ células/L. Las características e incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en el tiempo en un valor inferior al valor basal incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

13/29

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

En ensayos controlados en artritis reumatoidea de hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de OLUMIANT® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En ensayos controlados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/l en el 0,6 % de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y en el 0 % de los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos adversos de trombocitosis fueron poco frecuentes en los estudios de dermatitis atópica y de menor frecuencia que la observada en los pacientes con artritis reumatoidea.

No se observó asociación entre recuentos de plaquetas aumentados y acontecimientos adversos de tipo trombótico. Las características e incidencia de los aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

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.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

SOBREDOSIS

Se han administrado dosis únicas de hasta 40 mg y dosis múltiples de hasta 20 mg diarios durante 10 días en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de dosis. Los acontecimientos adversos fueron comparables a los observados con dosis más bajas y 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 el tratamiento adecuado.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa JAK1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 (TIK2) y JAK3 con valores de IC_{50} 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, por sus siglas en inglés), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

14/29

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 94 de 166

señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de los 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 con OLUMIANT® 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 con OLUMIANT®, 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 reumatoidea se observaron descensos en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en suero a partir de la 1 semana después de iniciar el tratamiento con OLUMIANT®, y se mantuvieron durante el tratamiento.

Creatinina

En artritis reumatoidea, baricitinib indujo un aumento medio en los niveles de creatinina sérica de 3,8 µmol/L después de dos semanas de tratamiento en comparación con placebo, que permaneció estable a partir de entonces hasta 104 semanas de tratamiento. 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 acontecimientos adversos renales. En dermatitis atópica, se han hecho observaciones similares. En dermatitis atópica, baricitinib se asoció con una disminución de la creatinina C (también utilizada para estimar la tasa de filtración glomerular) de 0,1 mg/l en la semana 4, sin que se observaran disminuciones adicionales hasta la semana 16.

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 reumatoidea en tratamiento estable con baricitinib 2 o 4 mg, que

15/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 95 de 166

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 68,0% 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%: 34,0%, 52,8%).

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoidea

La eficacia y seguridad de OLUMIANT® administrado una vez al día se evaluó en 4 ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, multicéntricos en pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a grave diagnosticados de acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2010 (Tabla 3). Los pacientes mayores de 18 años fueron aptos para participar. 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 4 años de tratamiento continuo.

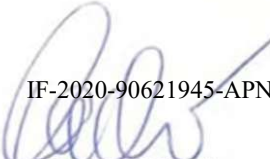
El ensayo RA-BEGIN en pacientes naïve a metotrexato (MTX, por sus siglas en inglés) apoya el tratamiento en la población de pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Tabla 3. Resumen de los Ensayos Clínicos

Nombre Ensayo (Duración)	Población (Número)	Brazos de tratamiento	Resumen de las principales medidas de resultado
RA-BEGIN (52 semanas)	Naïve a MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • OLUMIANT® 4 mg QD • OLUMIANT® 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo primario: 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"> • OLUMIANT® 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"> • Objetivo primario: 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)	FARMEc-RI ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • OLUMIANT® 4 mg QD • OLUMIANT® 2 mg QD • Placebo <p>Tratamiento de fondo con FARME⁵ a una dosis estable al ser incluidos en el ensayo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo primario: 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"> • OLUMIANT® 4 mg QD • OLUMIANT® 2 mg QD • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo primario: ACR20 a la semana 12 • Función física (HAQ-DI) • Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)

16/29


ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IGNACIO SPOTTI
 DIRECTOR TECNICO
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

Página 96 de 166

		Tratamiento de fondo con FARMEc ⁵	
--	--	--	--

Abreviaturas: 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 FARME convencionales o biológicos

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

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

⁴ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a ≥ 1 FARMEb (Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico); incluyendo al menos un antiTNF

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

Respuesta Clínica:

En todos los ensayos, los pacientes tratados con OLUMIANT[®] 4 mg una vez al día alcanzaron una respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativa superior a las 12 semanas en comparación con placebo, 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 en el estudio de extensión a largo plazo.

El tratamiento con OLUMIANT[®] 4 mg, solo o en combinación con FARMEc, tuvo como resultado mejorías significativas en todos los componentes individuales de la respuesta ACR, incluyendo número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluaciones globales por el paciente y por el médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y proteína C reactiva (PCR), en comparación con placebo o MTX en monoterapia. En el ensayo RA-BEAM, el tratamiento con OLUMIANT[®] tuvo como resultado una mejora significativa en las evaluaciones globales por el paciente y por el médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR en las semanas 12, 24 y 52 en comparación con adalimumab.

En los ensayos controlados con placebo en los que no era obligatorio el uso de MTX, 501 pacientes aleatorizados a baricitinib 2 mg o 4 mg recibieron MTX como tratamiento de fondo, y 303 recibieron FARMEs convencionales diferentes a MTX (aproximadamente la mitad con MTX y la mitad sin). Los FARMEs concomitantes más frecuentes en estos pacientes fueron MTX (79% de los pacientes), hidroxicloroquina (19%), leflunomida (11%) y sulfasalazina (9%). No se observaron diferencias relevantes en relación a la eficacia y seguridad en subgrupos definidos por tipos de FARMEs concomitantes utilizados en combinación con baricitinib.

Remisión y baja actividad de la enfermedad

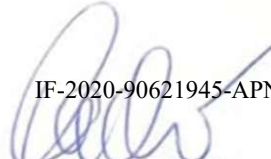
Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes alcanzó remisión cuando fue tratada con OLUMIANT[®] 4 mg en comparación con placebo o MTX, definido por un SDAI $\leq 3,3$ y

17/29


ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
 v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


 IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
 DIRECTOR TECNICO
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
 Página 97 de 166

CDAI (Clinical Disease Activity Index, CDAI por sus siglas en inglés) $\leq 2,8$, en las semanas 12 y 24 (Tabla 4).

En los 4 ensayos, una proporción de pacientes significativamente mayor tratados con OLUMIANT® 4 mg en comparación con placebo o MTX alcanzó 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.

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, incluyendo los datos del estudio de extensión a largo plazo.

Tabla 4. Respuesta, Remisión y Función Física

Ensayo	RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX			RA-BEAM Pacientes MTX-RI			RA-BUILD Pacientes FARMEc-RI			RA-BEACON Pacientes anti TNF-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	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:												
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 $\leq 3,2$:												
Semana 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{****}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}

18/29


ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

CDS07AGO2020
 v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IGNACIO SPOTTI
 DIRECTOR TECNICO
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 98 de 166

Semana 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Semana 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-VSG ≤ 3,2:												
Semana 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Semana 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Semana 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
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 aquéllos 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; MTX=metotrexato; OLU=OLUMIANT®; PBO=Placebo

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

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs. adalimumab

Respuesta radiográfica

El efecto de OLUMIANT® sobre la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente 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.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

19/29

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 99 de 166

El tratamiento con OLUMIANT® 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 OLUMIANT® 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 con RI a FARMEc-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 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***			
Índice de Erosión, cambio medio desde el estado basal:									
Semana 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Semana 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Índice de Disminución del Espacio Articular, cambio medio desde el estado basal:									
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
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; MTX=metotrexato; OLU=OLUMIANT®; PBO=Placebo

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

^b Sin progresión se definió como cambio en mTSS ≤ 0

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

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

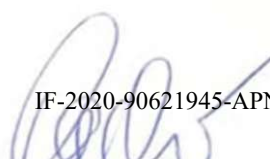
El tratamiento con OLUMIANT® 4 mg, solo o en combinación con FARMEc, tuvo como resultado una mejoría significativa en la función física evaluada mediante el HAQ-DI, en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab), en las semanas 12, 24 y 52. La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente significativa (HAQ-DI ≥ 0,30) fue también mayor con OLUMIANT® en comparación con placebo o MTX en la semana 12 (Tabla 4). Las mejorías se observaron a partir de la semana 1, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvieron hasta 52 semanas.

El tratamiento con OLUMIANT® 4 mg, solo o en combinación con FARMEc, tuvo como resultado una mejoría significativa del dolor evaluado mediante una escala visual análoga de 0-100, a las 12 semanas, en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab). A partir de la semana 1 se observó una reducción del dolor estadísticamente significativa, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvo hasta la semana 52.

En los ensayos RA-BEAM y RA-BUILD, el tratamiento con OLUMIANT® 4 mg tuvo como resultado una mejoría significativa en la media de la duración y la gravedad de la rigidez articular matutina evaluada utilizando registros diarios electrónicos de pacientes durante 12 semanas, en comparación con placebo o adalimumab.

20/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

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

OLUMIANT® 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 a FARMEb-RI (RA-BEACON), en donde se vieron mejorías estadísticamente significativas en los componentes de la respuesta ACR: número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y VSG en OLUMIANT® 4 mg comparado con placebo en la semana 24 pero no para OLUMIANT® 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 OLUMIANT® 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 del CDAI:

- En la semana 12: 234/251 (93%) de los pacientes que continuaron con 4 mg vs. 207/251 (82%) de los que redujeron la dosis a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- En la semana 24: 163/191 (85%) de los pacientes que continuaron con 4 mg vs. 144/189 (76%) de los que redujeron la dosis a 2 mg ($p \leq 0,05$)
- En la semana 48: 57/73 (78%) de los pacientes que continuaron con 4 mg vs. 51/86 (59%) de los que redujeron la dosis a 2 mg ($p \leq 0,05$)

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.

Dermatitis atópica

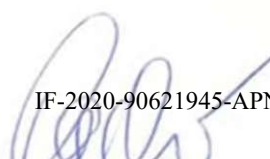
La eficacia y seguridad de baricitinib administrado en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos (CET) se evaluó en 3 estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 16 semanas de duración (BREEZE-AD1, -AD2 y -AD7). Los estudios incluyeron 1.568 pacientes con 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 (BSA por su sigla en inglés Body Surface Area) $\geq 10\%$. Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años y habían presentado previamente una respuesta inadecuada o eran intolerantes a la medicación tópica. 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

21/29


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 101 de 166

completaron estos estudios eran aptos para participar en el estudio de extensión a largo plazo (BREEZE-AD3) de hasta 2 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 DA 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. 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 tratados con baricitinib 4 mg alcanzó una respuesta IGA de 0 o 1, 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 tratados con 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.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

22/29

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 102 de 166

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	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	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.

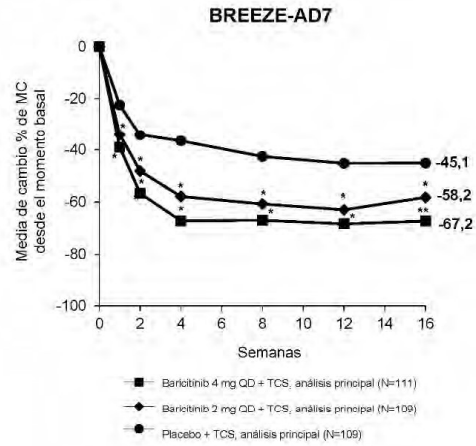
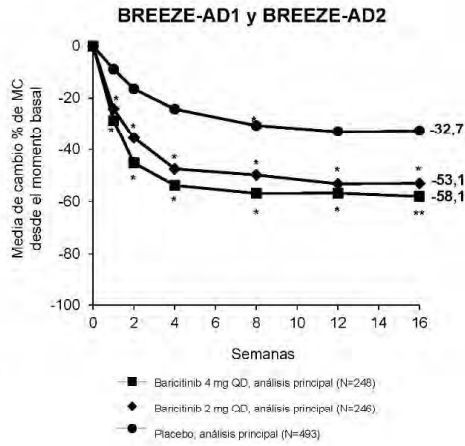
^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^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 fármaco de estudio 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, 1.373 pacientes tratados con baricitinib durante 16 semanas en BREEZE-AD1 (N=541), 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 68 semanas de tratamiento acumulado para los pacientes de BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2, y de hasta 32 semanas para los pacientes de BREEZE-AD7. Se observó una respuesta continuada en pacientes con al menos alguna respuesta (IGA 0, 1 o 2) tras iniciar baricitinib.

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).

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

24/29
IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 104 de 166

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 ≥ 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 fármaco de estudio 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


ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
 v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

25/29

 IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
 DIRECTOR TÉCNICO
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 105 de 166

(pacientes con ADSS Item 2 en el basal ≥ 2).

Respuesta clínica en pacientes con respuesta inadecuada, intolerancia 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. El objetivo primario fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta EASI-75 en la semana 16. En la Tabla 8 se resume el objetivo primario y algunos de los objetivos secundarios 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
Grupo de tratamiento			
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 fármaco de estudio 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).

Población pediátrica


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

26/29

IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 106 de 166

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT® en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

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 $t_{m\acute{a}x}$ medio de aproximadamente 1 hora (intervalo de 0,5-3,0 h) y una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 79% (CV = 3,94%). La ingesta de alimento condujo a una disminución de la exposición de hasta un 14%, una disminución en la $C_{m\acute{a}x}$ de hasta 18% y un retraso en el $t_{m\acute{a}x}$ 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.

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 vida media en pacientes con artritis reumatoidea fue de 9,42 L/h (CV=34,3%) y 12,5 h (CV=27,4%), respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en el estado estacionario fueron 1,4 y 2,0 veces mayores, respectivamente, en pacientes con artritis reumatoidea en comparación con voluntarios sanos.

El aclaramiento aparente medio (Cl/F) y la vida media en pacientes con dermatitis atópica fue 11,2 l/h (CV = 33,0%) y 12,9 h (CV = 36,0%), respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en el estado estacionario en pacientes con dermatitis atópica fueron 0,8 veces las observadas en artritis reumatoidea.

Insuficiencia Renal

Se observó que la función renal afecta significativamente la exposición a 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


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

27/29
IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 107 de 166

razones medias de $C_{\text{máx}}$ 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.

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 a baricitinib ($C_{\text{máx}}$ y AUC).

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad, eficacia y farmacocinética de baricitinib en la población pediátrica.

Otros factores intrínsecos

El peso corporal, el sexo, la raza y la etnia no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de baricitinib. Los efectos de factores intrínsecos sobre parámetros farmacocinéticos (AUC y $C_{\text{máx}}$) generalmente estuvieron dentro de la variabilidad interindividual de baricitinib. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis de acuerdo a estos factores de los pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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 linfóide 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 en humanos. Se observaron descensos en los parámetros eritrocitarios en ratones, ratas y perros a niveles de exposición de aproximadamente 6 a 36 veces la exposición en humanos. Se observó degeneración de la epífisis del esternón en algunos perros, con incidencia baja y también en animales control, pero que tuvo una relación dosis-efecto en cuanto a la gravedad. Actualmente se desconoce si esto es clínicamente relevante.

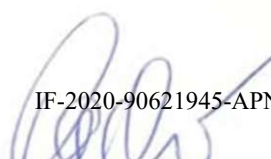
En estudios de toxicidad reproductiva en rata y conejo, se ha demostrado que baricitinib reduce el crecimiento/peso fetal y que produce malformaciones esqueléticas (a exposiciones aproximadamente entre 10 y 39 veces la exposición en humanos, respectivamente). No se observaron reacciones adversas fetales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


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
v 2.0 (18DIC20)_ANMAT

-Confidencial-

28/29
IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT

IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 108 de 166

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

CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

PRESENTACIONES

OLUMIANT® comprimidos recubiertos de 2 mg y 4 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 7 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Fabricado por: Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, 00985 Puerto Rico, EUA.

Acondicionador primario y secundario: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Lilly® y Olumiant® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 58623. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Ignacio Spotti, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. OLUMIANT EX-2020-90142046- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.26 16:16:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.26 16:16:55 -03:00

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

(Proyecto de Información para el paciente)

Información para el paciente

**OLUMIANT®
BARICITINIB**

2 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

**OLUMIANT®
BARICITINIB**

4 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Lea cuidadosamente este prospecto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este prospecto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de OLUMIANT® 2 mg contiene:

Baricitinib.....2 mg
Excipientes:
Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.
Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

Cada comprimido recubierto de OLUMIANT® 4 mg contiene:

Baricitinib.....4 mg
Excipientes:
Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.
Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

¿QUÉ ES OLUMIANT® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

OLUMIANT® contiene el principio activo baricitinib. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la Janus quinasa, que ayudan a reducir la inflamación.

Artritis reumatoidea


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
V2.0 (18DIC20)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY ARGENTINA
Página 110 de 166

OLUMIANT® se utiliza para tratar adultos con artritis reumatoidea de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, cuando los tratamientos previos no han funcionado bien o no se han tolerado. OLUMIANT® se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos tales como metotrexato.

OLUMIANT® actúa reduciendo la actividad de una enzima del organismo llamada 'Janus quinasa', que está involucrada en el proceso inflamatorio. Al reducir la actividad de esta enzima, OLUMIANT® ayuda a reducir el dolor, la rigidez y la inflamación de sus articulaciones, el cansancio, y ayuda a disminuir la progresión del daño en el hueso y en el cartílago de las articulaciones. Estos efectos pueden ayudarle a realizar sus actividades diarias y así mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoidea.

Dermatitis atópica

Olumiant se utiliza para tratar adultos con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Olumiant se puede utilizar con otros medicamentos para el eccema que se aplican en la piel o se puede utilizar solo.

Olumiant actúa reduciendo la actividad de una enzima del organismo llamada 'Janus quinasa', que está involucrada en el proceso inflamatorio. Al reducir la actividad de esta enzima, Olumiant ayuda a mejorar el estado de la piel y a reducir el picor. Además, Olumiant ayuda a mejorar las alteraciones del sueño (producidas por el picor) y la calidad de vida en general. También se ha demostrado que Olumiant mejora síntomas como el dolor de piel, la ansiedad y la depresión asociados a la dermatitis atópica.

ANTES DE USAR OLUMIANT®

No tome OLUMIANT®:

- si es alérgico a baricitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección Composición).
- si está embarazada o cree que puede estarlo.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes y durante el tratamiento con OLUMIANT® si usted:

- tiene una infección, o si contrae infecciones a menudo. Informe a su médico si experimenta síntomas tales como fiebre, heridas, se siente más cansado de lo habitual o tiene problemas dentales, ya que estos pueden ser signos de infección. OLUMIANT® puede reducir la capacidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de que adquiera una nueva infección
- tiene o ha tenido previamente tuberculosis. Puede necesitar pruebas para detectar tuberculosis antes de empezar a tomar OLUMIANT®. Informe a su médico si tiene tos persistente, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso durante el tratamiento con OLUMIANT® ya que estos pueden ser signos de tuberculosis
- ha tenido una infección por herpes (herpes zóster), ya que OLUMIANT® puede causar su reaparición. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas durante el tratamiento con OLUMIANT® ya que estos pueden ser signos de herpes zóster
- tiene, o ha tenido previamente hepatitis B o C
- tiene que vacunarse. No se le deben administrar determinados tipos de vacunas (vivas) mientras tome OLUMIANT®


ROMINA LAURINO
APODERADA
EJ LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
V2.0 (18DIC20)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
EJ LILLY ARGENTINA
Página 111 de 166

- tiene cáncer, porque su médico tendrá que decidir si todavía se puede indicar OLUMIANT®.
- tiene la función del hígado disminuida
- ha tenido previamente coágulos de sangre en las venas de sus piernas (trombosis venosa profunda) o de sus pulmones (embolia pulmonar). Consulte a su médico si tiene una pierna hinchada con dolor, dolor en el pecho, o dificultad para respirar, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas
- ha tenido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso) o úlceras en el estómago o el intestino

- si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, pónganse en contacto con su médico de inmediato:

- opresión en el pecho
- dificultad para respirar
- mareo grave o sensación de vértigo
- hinchazón de los labios, lengua o garganta
- urticaria (prurito o habones)
- dolor abdominal intenso, especialmente acompañado de fiebre, náuseas y vómitos.

Puede necesitar análisis de sangre antes de empezar a tomar OLUMIANT® o mientras esté tomándolo para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia o linfopenia), niveles altos de grasa en sangre (colesterol) o niveles altos de enzimas hepáticas, con el fin de asegurar que el tratamiento con OLUMIANT® no está causando problemas.

Niños y adolescentes

OLUMIANT® no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque no existe información sobre el uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y OLUMIANT®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico antes de empezar a tomar OLUMIANT® si está en tratamiento con:

- probenecid (para la gota), ya que este medicamento puede aumentar los niveles de OLUMIANT® en su sangre. Si está tomando probenecid, la dosis recomendada de OLUMIANT® es de 2 mg una vez al día
- medicamento antirreumático inyectable
- medicamentos inyectables que deprimen el sistema inmune, incluyendo los llamados tratamientos biológicos (anticuerpos)
- medicamentos utilizados para controlar la respuesta inmune del organismo (inmunosupresores), tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina
- otros medicamentos que pertenecen al grupo de los inhibidores de la Janus quinasa, como ruxolitinib.
- medicamentos que puedan aumentar el riesgo de diverticulitis, como antiinflamatorios no esteroideos (normalmente usados para tratar los trastornos dolorosos o inflamatorios de los músculos o las


ROMINA LAURINO
APODERADA
EJ LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
V2.0 (18DIC20)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DG A#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
EJ LILLY ARGENTINA
Página 112 de 166

articulaciones) u opioides (usados para tratar el dolor intenso), o corticoesteroides (normalmente usados para tratar los trastornos inflamatorios).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con OLUMIANT® y durante al menos una semana tras finalizar el tratamiento con OLUMIANT®. Debe informar a su médico si queda embarazada ya que OLUMIANT® no se debe utilizar durante el embarazo.

No debe utilizar OLUMIANT® durante la lactancia ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si iniciará la lactancia o tomará OLUMIANT®. No debe hacer ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

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

Contenido de sodio de OLUMIANT®

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

¿CÓMO DEBO TOMAR OLUMIANT®?

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Artritis reumatoidea

La dosis recomendada es 4 mg una vez al día. Su médico puede darle una dosis más baja de 2 mg una vez al día, especialmente si usted tiene más de 75 años o si tiene un aumento del riesgo de infecciones. Si el medicamento está funcionando bien, su médico puede decidir reducir la dosis de 4 mg diarios a 2 mg diarios.

Si tiene la función renal disminuida, la dosis recomendada de OLUMIANT® es de 2 mg una vez al día.

Dermatitis atópica

La dosis recomendada es 4 mg una vez al día. Su médico puede darle una dosis más baja de 2 mg una vez al día, especialmente si usted tiene más de 75 años o si tiene un aumento del riesgo de infecciones. Si el medicamento está funcionando bien, su médico puede decidir reducir la dosis de 4 mg diarios a 2 mg diarios.

Si tiene la función renal disminuida, la dosis recomendada de Olumiant es 2 mg una vez al día.

OLUMIANT® es para administración oral. Debe tragar el comprimido con un poco de agua.


ROMINA LAURINO
APODERADA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
V2.0 (18DIC20)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
EL LILLY ARGENTINA
Página 113 de 166

Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos. Para ayudarle a recordar el tomar OLUMIANT[®], puede resultarle más fácil tomarlo a la misma hora todos los días.

Si toma más OLUMIANT[®] del que debe

Si toma más OLUMIANT[®] del que debe, consulte con su médico. Puede experimentar alguno de los efectos adversos descritos en la sección *Posibles Efectos Adversos*.

Si olvidó tomar OLUMIANT[®]

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Si olvida tomar su dosis durante un día entero, simplemente salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis individual al día siguiente como lo hace normalmente.
- No tome una dosis doble para recuperar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con OLUMIANT[®]

No deje de tomar OLUMIANT[®] a menos que su médico le indique que deje de tomarlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Infecciones como herpes zóster que pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

Informe a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, que pueden ser signos de herpes zóster:

- erupción cutánea dolorosa con ampollas y fiebre (fue muy rara en dermatitis atópica)

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones de nariz y garganta
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol) observados en un análisis de sangre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- llagas dolorosas generalmente alrededor de la boca (herpes simple)
- vómitos o diarrea (gastroenteritis)
- infección urinaria
- neumonía (fue poco frecuente en dermatitis atópica)
- número alto de plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre), observado en el análisis de sangre (fue poco frecuente en dermatitis atópica)
- dolor de cabeza
- sensación de ganas de vomitar (náuseas; fue poco frecuente en dermatitis atópica)
- dolor de estomago
- niveles altos de enzimas hepáticas, observados en un análisis de sangre (fue poco frecuente en dermatitis atópica)
- erupción cutánea
- acné (fue poco frecuente en artritis reumatoidea)
- aumento de una enzima llamada creatina quinasa, observado en análisis de sangre (fue poco frecuente en artritis reumatoidea)


ROMINA LAURINO
APODERADA
EJ LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
V2.0 (18DIC20)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
EJ LILLY ARGENTINA
Página 114 de 166

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- número bajo de glóbulos blancos (neutrófilos), observado en análisis de sangre
- niveles elevados de grasa en sangre (triglicéridos), observados en análisis de sangre
- aumento de peso
- hinchazón de la cara
- urticaria
- coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de los pulmones
- coágulo de sangre en las venas de las piernas o de la pelvis, llamado trombosis venosa profunda (TVP)
- diverticulitis (inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas del revestimiento del intestino)

Reporte de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

CONSERVACIÓN DE OLUMIANT®

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

No tire por el desagüe ni a la basura ningún medicamento. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no use. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE

OLUMIANT® 2 mg comprimidos recubiertos son comprimidos de color rosa claro, oblongos, con “Lilly” en un lado y “2” en el otro.

OLUMIANT® 4 mg comprimidos recubiertos son comprimidos de color rosa intensidad media, redondos, con “Lilly” en un lado y “4” en el otro.

Los comprimidos son redondeados y tienen una zona ahuecada para ayudar a recogerlos.

OLUMIANT® 2 mg y 4 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 7 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Fabricado por: Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, 00985 Puerto Rico, EUA.

Acondicionador primario y secundario: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.


ROMINA LAURINO
APODERADA
EJ LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
V2.0 (18DIC20)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
EJ LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 115 de 166

Lilly® y Olumiant® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 58623. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Ignacio Spotti, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
EJ LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS07AGO2020
V2.0 (18DIC20)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-


IF-2020-90621945-APN-DG-#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TECNICO
EJ LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Página 116 de 166



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod. OLUMIANT EX-2020-90142046- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.26 16:17:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.26 16:17:10 -03:00