



**Rx OLUMIANT™**

**Đề xạ tâm tay trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

## **1. TÊN THUỐC**

Viên nén bao phim Olumiant 2 mg.

Viên nén bao phim Olumiant 4 mg.

## **2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

**Thành phần dược chất:**

Viên nén bao phim Olumiant 2 mg

Mỗi viên nén bao phim chứa 2 mg baricitinib.

Viên nén bao phim Olumiant 4 mg

Mỗi viên nén bao phim chứa 4 mg baricitinib.

Thành phần tá dược đầy đủ, xem phần 6.1.

## **3. DẠNG BÀO CHẾ**

Viên nén bao phim (viên nén).

Viên nén bao phim Olumiant 2 mg

Viên nén màu hồng nhạt, hình thuôn dài 9.0 x 7.5 mm, được khắc chữ “Lilly” trên một mặt và số “2” trên mặt kia.

Viên nén bao phim Olumiant 4 mg

Viên nén màu hồng trung tính, hình tròn 8.5 mm, được khắc chữ “Lilly” trên một mặt và số “4” trên mặt kia.

Viên nén có một vùng lõm trên mỗi mặt.

## **4. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG**

### **4.1 Chỉ định điều trị**

Olumiant được chỉ định để điều trị viêm khớp dạng thấp hoạt động từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với một hoặc nhiều thuốc



chông thấp khớp làm thay đổi tiên triển của bệnh. Olumiant có thể được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp với methotrexate (xem phần 4.4, 4.5 và 5.1 để biết dữ liệu có sẵn về các phối hợp khác nhau).

## 4.2 Liều lượng và cách dùng

Việc điều trị nên được bắt đầu bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị viêm khớp dạng thấp.

### Liều lượng

Liều khuyến cáo của Olumiant là 4 mg, một lần mỗi ngày. Liều 2 mg, một lần mỗi ngày là phù hợp cho bệnh nhân  $\geq 75$  tuổi, và có thể phù hợp với bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn mạn tính hoặc tái phát. Liều 2 mg, một lần mỗi ngày cũng có thể được xem xét đối với những bệnh nhân đã đạt được sự kiểm soát bền vững hoạt tính của bệnh với 4 mg, một lần mỗi ngày và đủ điều kiện để giảm liều (xem phần 5.1).

### ***Bắt đầu điều trị***

Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có số lượng tuyệt đối tế bào lympho (ALC) dưới  $0,5 \times 10^9$  tế bào/l, số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính (ANC) dưới  $1 \times 10^9$  tế bào/l, hoặc những người có giá trị hemoglobin dưới 8 g/dl. Có thể bắt đầu điều trị một khi các giá trị đã được cải thiện cao hơn các giới hạn này (xem phần 4.4).

### *Suy thận*

Liều khuyến cáo là 2 mg, một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30-60 ml/phút. Không khuyến cáo dùng Olumiant ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $< 30$  ml/phút (xem phần 5.2).

### *Suy gan*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không khuyến cáo dùng Olumiant ở bệnh nhân bị suy gan nặng (xem phần 5.2).

### *Dùng đồng thời với thuốc ức chế OAT3*

Liều khuyến cáo là 2 mg, một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế chất vận chuyển anion hữu cơ 3 (OAT3) có khả năng ức chế mạnh, như probenecid (xem phần 4.5).

### *Người cao tuổi*

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân  $\geq 75$  tuổi rất hạn chế và ở những bệnh nhân này, một liều khởi đầu 2 mg là phù hợp.

### *Nhóm bệnh nhân trẻ em*

Độ an toàn và hiệu quả của Olumiant ở trẻ em và thiếu niên từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu.

### Cách dùng

Dùng đường uống.

Olumiant được dùng một lần mỗi ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn và có thể được dùng bất kỳ lúc nào trong ngày.

### 4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 6.1.

Phụ nữ có thai (xem phần 4.6).

### 4.4 Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

#### Nhiễm khuẩn

Baricitinib có liên quan đến tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn so với giả dược như nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (xem phần 4.8). Trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh viêm khớp dạng thấp, ở những bệnh nhân chưa từng điều trị, sự phối hợp với methotrexate đã dẫn đến tăng tần suất nhiễm khuẩn so với đơn trị liệu bằng baricitinib. Nên xem xét cẩn thận nguy cơ và lợi ích của việc điều trị bằng Olumiant trước khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đang hoạt động, mạn tính hoặc tái phát (xem phần 4.2). Nếu nhiễm khuẩn phát sinh, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận và nên tạm ngưng điều trị bằng Olumiant nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị chuẩn. Không nên bắt đầu lại điều trị bằng Olumiant cho đến khi điều trị khỏi nhiễm khuẩn.

#### Bệnh lao

Bệnh nhân cần được sàng lọc bệnh lao (TB) trước khi bắt đầu điều trị bằng Olumiant. Không nên dùng Olumiant cho bệnh nhân bị bệnh lao đang hoạt động. Cần xem xét liệu pháp điều trị lao trước khi bắt đầu Olumiant ở những bệnh nhân bị bệnh lao tiềm ẩn chưa được điều trị trước đó.

#### Bất thường về huyết học

Số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính (ANC)  $< 1 \times 10^9$  tế bào/l, số lượng tuyệt đối tế bào lympho (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  tế bào/l đã được báo cáo ở dưới 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng. Hemoglobin  $< 8$  g/dl đã được báo cáo ở dưới 1% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong các thử nghiệm lâm sàng.

Không nên bắt đầu điều trị, hoặc nên tạm ngưng điều trị ở những bệnh nhân có ANC  $< 1 \times 10^9$  tế bào/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  tế bào/l hoặc hemoglobin  $< 8$  g/dl được quan sát thấy trong quá trình xử trí bệnh nhân thường quy (xem phần 4.2).

Nguy cơ về tăng tế bào lympho tăng lên ở những bệnh nhân cao tuổi bị viêm khớp dạng thấp. Các trường hợp hiếm gặp về rối loạn tăng sinh tế bào lympho đã được báo cáo.

#### Tái hoạt virus

Tái hoạt virus, bao gồm cả các trường hợp tái hoạt virus herpes (ví dụ herpes zoster, herpes simplex), đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng (xem phần 4.8). Trong các nghiên

cứu lâm sàng về bệnh viêm khớp dạng thấp, nhiễm herpes zoster (bệnh zona) được báo cáo phổ biến hơn ở những bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi đã được điều trị trước đây bằng thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiên triển của bệnh (DMARD) gồm cả thuốc sinh học và thuốc kinh điển. Nếu một bệnh nhân phát sinh nhiễm herpes zoster, nên tạm ngưng điều trị bằng Olumiant cho đến khi đợt nhiễm virus được giải quyết.

Nên thực hiện việc sàng lọc viêm gan siêu vi theo đúng hướng dẫn lâm sàng trước khi bắt đầu điều trị bằng Olumiant. Những bệnh nhân có bằng chứng nhiễm virus viêm gan B hoặc C hoạt động đã được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Bệnh nhân với kháng thể kháng virus viêm gan C dương tính nhưng âm tính với RNA virus viêm gan C được phép tham gia. Bệnh nhân có kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B và kháng thể kháng kháng nguyên lõi virus viêm gan B mà không có kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B, cũng được phép tham gia; cần theo dõi những bệnh nhân này về biểu hiện DNA của virus viêm gan B (HBV). Nếu phát hiện HBV DNA, nên tham khảo ý kiến một bác sĩ chuyên khoa gan để quyết định xem có nên tạm ngưng điều trị hay không.

### Tiêm chủng

Không có dữ liệu về đáp ứng với tiêm chủng bằng vắc-xin sống ở những bệnh nhân sử dụng baricitinib. Không khuyến cáo sử dụng với vắc-xin sống, giảm độc lực trong khi hoặc ngay trước khi điều trị bằng Olumiant. Trước khi bắt đầu dùng Olumiant, khuyến cáo rằng tất cả các bệnh nhân nên được chủng ngừa tất cả các loại thuốc chủng ngừa mới phù hợp với hướng dẫn chủng ngừa hiện hành.

### Lipid

Sự tăng phụ thuộc liều về các thông số lipid máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng baricitinib so với giả dược (xem phần 4.8). Sự tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL cholesterol) giảm xuống nồng độ trước điều trị đáp ứng với liệu pháp statin. Cần đánh giá các thông số lipid khoảng 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng Olumiant và sau đó bệnh nhân nên được xử trí theo hướng dẫn lâm sàng quốc tế về tăng lipid máu. Ảnh hưởng của sự tăng thông số lipid này đối với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do tim mạch chưa được xác định.

### Tăng transaminase gan

Tăng hoạt tính của alanine transaminase (ALT) và aspartate transaminase (AST) trong máu phụ thuộc vào liều đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng baricitinib so với giả dược (xem phần 4.8). Tăng ALT và AST đến  $\geq 5$  và  $\geq 10$  lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) đã được báo cáo ít hơn 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh viêm khớp dạng thấp, ở những bệnh nhân chưa từng điều trị, sự phối hợp với methotrexate đã dẫn đến tăng tần suất tăng transaminase gan so với đơn trị liệu bằng baricitinib (xem phần 4.8).

Nếu quan sát thấy tăng ALT hoặc AST trong quá trình xử trí bệnh nhân thường quy và nghi ngờ tổn thương gan do thuốc, nên tạm ngưng Olumiant cho đến khi chẩn đoán này được loại trừ.

### Bệnh ác tính

Nguy cơ về bệnh ác tính bao gồm u lympho tăng lên ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng

thấp. Các thuốc điều biến miễn dịch có thể làm tăng nguy cơ về bệnh ác tính bao gồm u lympho.

Dữ liệu lâm sàng không đủ để đánh giá tỷ lệ tiềm ẩn về bệnh ác tính sau khi sử dụng baricitinib. Đánh giá an toàn dài hạn đang được tiến hành.

### Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Các biến cố huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng baricitinib. Cần thận trọng khi sử dụng Olumiant ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ về huyết khối tĩnh mạch sâu/tắc mạch phổi, như tuổi già, béo phì, tiền sử y khoa về huyết khối tĩnh mạch sâu/tắc mạch phổi, hoặc bệnh nhân trải qua phẫu thuật và bất động. Nếu các đặc điểm lâm sàng của huyết khối tĩnh mạch sâu/tắc mạch phổi xảy ra, phải dừng điều trị bằng Olumiant và cần đánh giá bệnh nhân ngay tức thì, sau đó là điều trị thích hợp.

### Theo dõi xét nghiệm

Bảng 1. Thông số xét nghiệm và hướng dẫn theo dõi

Thông số xét nghiệm	Hành động	Hướng dẫn theo dõi
Các thông số lipid	Cần xử trí bệnh nhân theo hướng dẫn lâm sàng quốc tế về tăng lipid máu	12 tuần sau khi bắt đầu điều trị và sau đó theo hướng dẫn lâm sàng quốc tế về tăng lipid máu
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC)	Nên tạm ngưng điều trị nếu $ANC < 1 \times 10^9$ tế bào/l và có thể bắt đầu lại một khi ANC hồi phục cao hơn giá trị này	Trước khi bắt đầu điều trị và sau đó theo xử trí bệnh nhân thường quy
Số lượng tế bào lympho tuyệt đối (ALC)	Nên tạm ngưng điều trị nếu $ALC < 0,5 \times 10^9$ tế bào/l và có thể bắt đầu lại một khi ALC hồi phục cao hơn giá trị này	
Hemoglobin (Hb)	Nên tạm ngưng điều trị nếu $Hb < 8$ g/dl và có thể bắt đầu lại một khi Hb hồi phục cao hơn giá trị này	
Transaminase gan	Nên tạm ngưng điều trị nếu nghi ngờ tổn thương gan do thuốc	

### Các thuốc ức chế miễn dịch

Không khuyến cáo phối hợp với DMARD sinh học, chất điều hòa miễn dịch sinh học hoặc các chất ức chế Janus kinase (JAK) khác vì không thể loại trừ nguy cơ ức chế miễn dịch cộng thêm. Trong bệnh viêm khớp dạng thấp, dữ liệu liên quan đến việc sử dụng baricitinib với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh (ví dụ azathioprine, tacrolimus, ciclosporin) còn hạn chế và nên thận

trọng khi sử dụng các phối hợp này (xem phần 4.5).

#### Quá mẫn cảm

Theo kinh nghiệm sau khi thuốc được lưu hành, các trường hợp quá mẫn cảm với thuốc liên quan đến việc dùng baricitinib đã được báo cáo. Nếu xảy ra bất kỳ phản ứng dị ứng hoặc phản vệ nghiêm trọng nào, nên ngừng sử dụng baricitinib ngay lập tức.

#### Viêm túi thừa

Các trường hợp về viêm túi thừa và thủng dạ dày đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành. Thận trọng khi sử dụng Baricitinib ở những bệnh nhân bị bệnh túi thừa và đặc biệt ở những bệnh nhân được điều trị lâu dài bằng các thuốc dùng đồng thời có liên quan đến tăng nguy cơ viêm túi thừa như: thuốc chống viêm không steroid, corticosteroid và opioid. Bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng mới khởi phát ở bụng cần được đánh giá kịp thời để xác định sớm viêm túi thừa hoặc thủng đường tiêu hóa.

#### Tá dược

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) mỗi viên, tức là về cơ bản là “không có natri”.

### 4.5 Tương tác, tương kỵ của thuốc

#### Tương tác dược lực học

##### *Thuốc ức chế miễn dịch*

Chưa có nghiên cứu về sự phối hợp với DMARD sinh học, chất điều hòa miễn dịch sinh học hoặc các thuốc ức chế JAK khác. Trong bệnh viêm khớp dạng thấp, việc sử dụng baricitinib với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh như azathioprine, tacrolimus hoặc ciclosporin đã bị hạn chế trong các nghiên cứu lâm sàng về baricitinib, và không thể loại trừ nguy cơ tăng thêm ức chế miễn dịch (xem phần 4.4).

#### Tương tác dược động học

##### Khả năng các thuốc khác ảnh hưởng đến dược động học của baricitinib

##### *Chất vận chuyển*

*In vitro*, baricitinib là cơ chất đối với chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT)3, P-glycoprotein (PGP), protein kháng ung thư vú (BCRP) và multidrug and toxic extrusion protein (MATE)2-K. Trong một nghiên cứu về dược lý lâm sàng, việc sử dụng probenecid (thuốc ức chế OAT3 có khả năng ức chế mạnh) đã dẫn đến tăng AUC (diện tích dưới đường cong)  $_{(0-\infty)}$  gấp 2 lần mà không thay đổi  $t_{max}$  (thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương) hoặc  $C_{max}$  (nồng độ cao nhất trong huyết tương) của baricitinib. Do đó, liều khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế OAT3 có khả năng ức chế mạnh, như probenecid, là 2 mg, một lần mỗi ngày (xem phần 4.2). Không có nghiên cứu về dược lý lâm sàng nào đã được tiến hành với thuốc ức chế OAT3 có khả năng ức chế ít hơn. Leflunomide là tiền chất thuốc nhanh chóng chuyển thành teriflunomide, một thuốc ức chế OAT3 yếu và do đó có thể dẫn đến tăng nồng độ baricitinib. Vì các nghiên cứu về tương tác chuyên biệt chưa được thực hiện, cần thận trọng khi sử dụng

leflunomide hoặc teriflunomide đồng thời với baricitinib. Việc sử dụng đồng thời với ibuprofen và diclofenac là thuốc ức chế OAT3 có thể dẫn đến tăng nồng độ baricitinib, tuy nhiên khả năng ức chế OAT3 của chúng ít hơn so với probenecid và do đó không có dự kiến về tương tác có ý nghĩa lâm sàng. Dùng đồng thời baricitinib với ciclosporin (thuốc ức chế PGP/BCRP) hoặc methotrexate (cơ chất của một số chất vận chuyển bao gồm OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 và MRP4) dẫn đến không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ baricitinib.

#### *Enzym cytochrom P450*

*In vitro*, baricitinib là cơ chất của enzym cytochrom P450 (CYP)3A4 mặc dù dưới 10% liều dùng được chuyển hóa thông qua quá trình oxy hóa. Trong các nghiên cứu về dược lý lâm sàng, việc sử dụng đồng thời baricitinib với ketoconazole (thuốc ức chế CYP3A mạnh) không dẫn đến ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của baricitinib. Dùng đồng thời baricitinib với fluconazole (thuốc ức chế CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 trung bình) hoặc rifampicin (thuốc gây cảm ứng CYP3A mạnh) không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ baricitinib.

#### *Thuốc thay đổi pH dạ dày*

Tăng pH dạ dày với omeprazole không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ baricitinib.

#### Khả năng baricitinib ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc khác

##### *Chất vận chuyển*

*In vitro*, baricitinib không phải là thuốc ức chế OAT1, OAT2, OAT3, chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 và MATE2-K ở nồng độ có ý nghĩa lâm sàng.

Baricitinib có thể là thuốc ức chế OCT1 có ý nghĩa lâm sàng, tuy nhiên hiện tại không có cơ chất của OCT1 chọn lọc nào được biết mà các tương tác có ý nghĩa lâm sàng có thể được dự đoán. Trong các nghiên cứu về dược lý lâm sàng, không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nào đối với nồng độ khi dùng baricitinib đồng thời với digoxin (cơ chất của PGP) hoặc methotrexate (cơ chất của một số chất vận chuyển).

#### *Enzym cytochrom P450*

Trong các nghiên cứu về dược lý lâm sàng, việc sử dụng đồng thời baricitinib với cơ chất của CYP3A là simvastatin, ethinyl oestradiol hoặc levonorgestrel không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của các thuốc này.

Tương kỵ Không áp dụng.

## **4.6 Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú**

### Phụ nữ có thai

Con đường JAK/STAT đã cho thấy là có liên quan đến sự bám dính của tế bào và sự phân cực của tế bào là điều có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi giai đoạn sớm. Không có dữ liệu

đầy đủ từ việc sử dụng baricitinib ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với sinh sản (xem phần 5.3). Baricitinib gây quái thai ở chuột cống và thỏ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy baricitinib có thể có tác dụng xấu đối với sự phát triển xương trong tử cung ở liều lượng cao hơn.

Chống chỉ định dùng Olumiant trong khi mang thai (xem phần 4.3). Phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị và ít nhất 1 tuần sau khi điều trị. Nếu một bệnh nhân có thai trong khi dùng Olumiant, cần thông báo cho người mẹ về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai.

#### Cho con bú

Chưa rõ liệu baricitinib/các chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu được lực học/độc tính hiện có ở động vật đã cho thấy sự bài tiết baricitinib vào sữa (xem phần 5.3).

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ và không nên sử dụng Olumiant trong khi cho con bú. Cần phải quyết định xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị bằng Olumiant, cân nhắc lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

#### Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy điều trị bằng baricitinib có khả năng làm giảm khả năng thụ thai của nữ giới trong khi điều trị, nhưng không có ảnh hưởng đối với sự sinh tinh trùng của nam giới (xem phần 5.3).

### **4.7 Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Olumiant không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **4.8 Tác dụng không mong muốn của thuốc**

#### Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh viêm khớp dạng thấp có đối chứng với giả dược, lên đến 16 tuần, các phản ứng bất lợi của thuốc (ADR) thường gặp nhất được báo cáo xảy ra ở  $\geq 2\%$  bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant đơn trị liệu hoặc phối hợp với DMARD tổng hợp thông thường là tăng LDL cholesterol (33,6%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (14,7%) và nhức đầu (3,8%). Nhiễm khuẩn được báo cáo với điều trị bằng Olumiant bao gồm Herpes zoster (1,4%).

#### Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

##### *Viêm khớp dạng thấp*

Tổng cộng có 3.770 bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant trong các nghiên cứu lâm sàng về viêm khớp dạng thấp, đại diện cho 10.127 bệnh nhân-năm sử dụng. Trong số này, 2.960 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đã sử dụng Olumiant trong ít nhất một năm.

Bảy nghiên cứu đối chứng với giả dược đã được tổng hợp (1.142 bệnh nhân dùng 4 mg, một lần mỗi ngày và 1.215 bệnh nhân dùng giả dược) để đánh giá độ an toàn của Olumiant so với giả dược lên đến 16 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Bảng 2. Phản ứng bất lợi

Ước tính tần suất: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ), rất hiếm ( $< 1/10.000$ ). Các tần suất trong Bảng 2 dựa trên dữ liệu tổng hợp trên cả các chỉ định viêm khớp dạng thấp và viêm da dị ứng trừ khi có quy định khác, khi những khác biệt đáng chú ý về tần suất được quan sát chỉ trong một chỉ định, được trình bày trong phần chú thích bên dưới bảng.

Nhóm hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	Herpes zoster <sup>b</sup> , Herpes simplex Viêm dạ dày ruột Nhiễm khuẩn đường tiết niệu Viêm phổi <sup>d</sup>	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Tăng tiểu cầu $> 600 \times 10^9$ tế bào/l <sup>a, d</sup>	Giảm bạch cầu trung tính $< 1 \times 10^9$ tế bào/l <sup>a</sup>
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng cholesterol máu <sup>a</sup>		Tăng triglyceride máu <sup>a</sup>
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu	
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn <sup>d</sup> Đau bụng	Viêm túi thừa
Rối loạn gan mật		Tăng ALT $\geq 3$ lần ULN <sup>a, d</sup>	Tăng AST $\geq 3$ lần ULN <sup>a</sup>
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban Mụn trứng cá <sup>c</sup>	
Rối loạn miễn dịch			Sung mắt, mày đay
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất			Thuyên tắc phổi
Rối loạn mạch máu			Huyết khối tĩnh mạch sâu
Xét nghiệm		Tăng creatine	Tăng cân

		phosphokinase > 5 lần ULN <sup>a, c</sup>	
--	--	---	--

<sup>a</sup> Bao gồm các thay đổi được phát hiện trong quá trình theo dõi xét nghiệm (xem nội dung dưới đây).

<sup>b</sup> Tần suất đối với herpes zoster dựa trên các thử nghiệm lâm sàng về bệnh viêm khớp dạng thấp.

<sup>c</sup> Tần suất xuất hiện mụn trứng cá và creatine phosphokinase tăng > 5 x ULN dựa trên các thử nghiệm lâm sàng tổng hợp về viêm khớp dạng thấp và viêm da dị ứng. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng baricitinib trong các thử nghiệm lâm sàng về viêm khớp dạng thấp, tần suất của những biến cố đó là không thường gặp.

<sup>d</sup> Tần suất viêm phổi, tăng tiểu cầu > 600 x 10<sup>9</sup> tế bào/l, buồn nôn và ALT ≥ 3 x ULN dựa trên các thử nghiệm lâm sàng tổng hợp về viêm khớp dạng thấp và viêm da dị ứng. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng baricitinib trong các thử nghiệm lâm sàng về viêm da dị ứng, tần suất của những biến cố đó là không thường gặp.

#### Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

##### *Rối loạn tiêu hóa*

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên viêm khớp dạng thấp, ở những bệnh nhân chưa từng điều trị, qua 52 tuần, tần suất buồn nôn cao hơn khi điều trị phối hợp methotrexate và Olumiant (9,3%) so với methotrexate đơn độc (6,2%) hoặc Olumiant đơn độc (4,4%). Buồn nôn thường gặp nhất trong 2 tuần điều trị đầu tiên.

Trong các nghiên cứu có đối chứng viêm khớp dạng thấp, lên đến 16 tuần, đau bụng xảy ra ở 2,1% bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant 4 mg và 1,4% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Các trường hợp này thường nhẹ, thoáng qua, không liên quan đến rối loạn tiêu hóa do nhiễm trùng hoặc viêm và không dẫn đến phải ngừng điều trị.

##### *Nhiễm khuẩn*

##### *Viêm khớp dạng thấp*

Trong các nghiên cứu có đối chứng, lên đến 16 tuần, tỷ lệ của tất cả các nhiễm khuẩn (tỷ lệ bệnh nhân có ≥ 1 biến cố/100 bệnh nhân-năm sử dụng) là 101 với Olumiant so với 83 ở nhóm dùng giả dược. Hầu hết nhiễm khuẩn có mức độ nặng từ nhẹ đến trung bình. Trong các nghiên cứu bao gồm cả hai liều, nhiễm khuẩn được báo cáo theo thứ tự ở 31,9%, 28,8% và 24,1% bệnh nhân lên đến 16 tuần ở nhóm dùng 4 mg, 2 mg và giả dược. Tỷ lệ báo cáo đối với Olumiant so với giả dược về các ADR liên quan đến nhiễm khuẩn là: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (14,7% so với 11,7%), nhiễm khuẩn đường tiết niệu (3,4% so với 2,7%), viêm dạ dày ruột (1,6% so với 0,8%), herpes simplex (1,8% so với 0,7%) và herpes zoster (1,4% so với 0,4%). Ở những bệnh nhân chưa từng điều trị, lên đến 52 tuần, tần suất nhiễm khuẩn đường hô hấp trên cao hơn khi điều trị phối hợp methotrexate và Olumiant (26,0%) so với methotrexate đơn độc (22,9%) hoặc Olumiant đơn độc (22,0%). Tỷ lệ nhiễm khuẩn nặng với Olumiant (1,1%) tương tự như giả dược (1,2%). Đối với Olumiant, nhiễm khuẩn nghiêm trọng thường gặp nhất là herpes zoster và viêm mô tế bào. Tỷ lệ nhiễm khuẩn nghiêm trọng vẫn ổn định trong thời gian sử dụng dài hạn. Tỷ lệ tổng thể của nhiễm khuẩn nghiêm trọng trong chương trình thử

nghiệm lâm sàng là 3,2/100 bệnh nhân-năm.

#### *Tăng transaminase gan*

Trong các nghiên cứu có đối chứng về viêm khớp dạng thấp, lên đến 16 tuần, tăng alanine transaminase (ALT) và aspartate transaminase (AST)  $\geq 3$  lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) đã được quan sát thấy theo thứ tự ở 1,4% và 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant, so với theo thứ tự ở 1,0% và 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Ở những bệnh nhân chưa từng điều trị, sự phối hợp của Olumiant với các thuốc có khả năng gây độc cho gan, như methotrexate, dẫn đến tăng tần suất của tăng các men gan này. Trong thời gian lên đến 52 tuần, tần suất tăng ALT và AST  $\geq 3$  lần giới hạn trên của mức bình thường cao hơn khi điều trị phối hợp methotrexate và Olumiant (7,5% và 3,8%) so với methotrexate đơn độc (2,9% và 0,5%) hoặc Olumiant đơn độc (1,9% và 1,3%).

Tăng phụ thuộc vào liều hoạt tính ALT và AST trong máu cũng được báo cáo trong các nghiên cứu kéo dài hơn tuần 16. Hầu hết các trường hợp tăng transaminase gan không có triệu chứng và thoáng qua. Mô hình và tỷ lệ tăng ALT/AST duy trì ổn định theo thời gian bao gồm cả trong nghiên cứu mở rộng dài hạn.

#### *Tăng lipid*

Trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh viêm khớp dạng thấp, điều trị bằng baricitinib có liên quan đến sự tăng phụ thuộc liều về các thông số lipid bao gồm cholesterol toàn phần, triglyceride, cholesterol LDL và cholesterol HDL. Không có thay đổi về tỷ lệ LDL/ HDL. Sự tăng các thông số lipid đã được quan sát thấy lúc 12 tuần và duy trì ổn định sau đó ở giá trị cao hơn so với ban đầu kể cả trong nghiên cứu mở rộng kéo dài.

Trong các nghiên cứu bao gồm cả hai liều, mối quan hệ về liều lượng được quan sát thấy với sự gia tăng cholesterol toàn phần  $\geq 5,17$  mmol/L được báo cáo ở 48,8%, 34,7% và 17,8% bệnh nhân đến 16 tuần tương ứng ở các nhóm 4mg, 2mg và giả dược.

Sự tăng cholesterol LDL đã giảm xuống đến mức trước khi điều trị do đáp ứng với liệu pháp statin.

Trong các nghiên cứu có đối chứng, lên đến 16 tuần, các tỷ lệ sau đây đã được quan sát đối với Olumiant 4 mg so với giả dược:

- Tăng cholesterol toàn phần  $\geq 5,17$  mmol/l: theo thứ tự là 49,1% so với 15,8%
- Tăng LDL cholesterol  $\geq 3,36$  mmol/l: theo thứ tự là 33,6% so với 10,3%
- Tăng HDL cholesterol  $\geq 1,55$  mmol/l: theo thứ tự là 42,7% so với 13,8%
- Tăng triglyceride  $\geq 5,65$  mmol/l: theo thứ tự là 0,4% so với 0,5%

#### *Creatine phosphokinase (CPK)*

Trong các nghiên cứu có đối chứng về viêm khớp dạng thấp, lên đến 16 tuần, tăng giá trị CPK là không thường gặp. Sự tăng đáng kể ( $> 5$  lần giới hạn trên của mức bình thường) đã xảy ra ở 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant và 0,3% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.



Mối quan hệ với liều lượng đã được quan sát thấy với mức tăng CPK  $\geq 5$  lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo theo thứ tự ở 1,5%, 0,8% và 0,6% bệnh nhân lúc 16 tuần ở các nhóm dùng 4 mg, 2 mg và giả dược. Hầu hết các trường hợp đều thoát qua và không cần ngừng điều trị. Không có trường hợp tiêu cơ vân nào được xác nhận. Tăng CPK được quan sát thấy lúc 4 tuần và duy trì ổn định sau đó ở giá trị cao hơn so với ban đầu kể cả trong nghiên cứu mở rộng dài hạn.

#### *Giảm bạch cầu trung tính*

Trong các nghiên cứu có đối chứng, lên đến 16 tuần, giảm số lượng bạch cầu trung tính dưới  $1 \times 10^9$  tế bào/l đã xảy ra ở 0,2% bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant so với 0% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Không có mối quan hệ rõ ràng giữa việc giảm số lượng bạch cầu trung tính và sự xuất hiện của nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng, điều trị đã được tạm ngưng khi ANC  $< 1 \times 10^9$  tế bào/l. Mô hình và tỷ lệ giảm số lượng bạch cầu trung tính duy trì ổn định ở giá trị thấp hơn so với ban đầu theo thời gian kể cả trong nghiên cứu mở rộng dài hạn.

#### *Tăng tiểu cầu*

Trong các nghiên cứu có đối chứng về viêm khớp dạng thấp, lên đến 16 tuần, sự tăng số lượng tiểu cầu cao hơn  $600 \times 10^9$  tế bào/l đã xảy ra ở 2,0% bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant 4 mg và 1,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Không quan sát thấy mối liên quan nào giữa sự tăng số lượng tiểu cầu và các biến cố bất lợi có bản chất huyết khối. Mô hình và tỷ lệ tăng số lượng tiểu cầu duy trì ổn định ở giá trị cao hơn so với ban đầu theo thời gian kể cả trong nghiên cứu mở rộng dài hạn.

#### Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi có giấy phép lưu hành thuốc là điều quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

### **4.9 Quá liều và cách xử trí**

Liều đơn lên đến 40 mg và nhiều liều lên đến 20 mg/ngày trong 10 ngày đã được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng mà không có độc tính làm hạn chế liều dùng. Các biến cố bất lợi tương đương như các biến cố được quan sát thấy ở liều thấp hơn và không có độc tính đặc hiệu nào được xác định. Dữ liệu dược động học của một liều đơn 40 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy rằng hơn 90% liều dùng được dự kiến sẽ được loại bỏ trong vòng 24 giờ. Trong trường hợp quá liều, cần theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng bất lợi. Bệnh nhân phát sinh các phản ứng bất lợi nên được điều trị thích hợp.

## **5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

### **5.1 Đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc ức chế miễn dịch chọn lọc, mã ATC: L04AA37

#### Cơ chế tác dụng

Baricitinib là thuốc ức chế Janus kinase (JAK)1 và JAK2 chọn lọc và có hồi phục. Trong các

xét nghiệm enzym phân lập, baricitinib ức chế hoạt tính của JAK1, JAK2, Tyrosine Kinase 2 và JAK3 với các giá trị IC50 theo thứ tự là 5,9, 5,7, 53 và > 400 nM.

Janus kinase (JAK) là các enzym truyền tín hiệu nội bào từ các thụ thể bề mặt tế bào cho một số cytokine và các yếu tố tăng trưởng liên quan đến sự tạo máu, viêm và chức năng miễn dịch. Trong con đường truyền tín hiệu nội bào, JAK phosphoryl hóa và hoạt hóa yếu tố chuyển đổi tín hiệu và yếu tố hoạt hóa sự phiên mã (STAT) làm hoạt hóa biểu hiện gen trong tế bào.

Baricitinib điều chỉnh các con đường truyền tín hiệu này bằng cách ức chế một phần hoạt tính của enzym JAK1 và JAK2, do đó làm giảm quá trình phosphoryl hóa và hoạt hóa STAT.

### Tác động dược lực

#### *Ức chế sự phosphoryl hóa STAT3 được gây cảm ứng bởi IL-6*

Sử dụng baricitinib đã dẫn đến ức chế sự phosphoryl hóa STAT3 được gây cảm ứng bởi IL-6 phụ thuộc liều trong máu toàn phần từ các đối tượng khỏe mạnh với sự ức chế tối đa được quan sát thấy lúc 2 giờ sau khi dùng thuốc, trở lại gần mức ban đầu sau 24 giờ.

#### *Immunoglobulin*

Các giá trị trung bình của IgG, IgM và IgA trong huyết thanh giảm lúc 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng Olumiant và duy trì ổn định ở giá trị thấp hơn so với ban đầu trong ít nhất 104 tuần. Đối với hầu hết bệnh nhân, những thay đổi về globulin miễn dịch xảy ra trong phạm vi tham chiếu bình thường.

#### *Tế bào lympho*

Số lượng tuyệt đối tế bào lympho trung bình tăng lên lúc 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng Olumiant, trở lại mức ban đầu ở tuần thứ 24, và sau đó duy trì ổn định trong ít nhất 104 tuần. Đối với hầu hết bệnh nhân, những thay đổi về số lượng tế bào lympho xảy ra trong phạm vi tham chiếu bình thường.

#### *Protein phản ứng C*

Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, giảm protein phản ứng C (CRP) trong huyết thanh đã được quan sát thấy sớm nhất là lúc 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng Olumiant và được duy trì trong suốt quá trình dùng thuốc.

#### *Creatinin*

Baricitinib gây ra sự tăng trung bình về nồng độ creatinin trong huyết thanh là 3,8  $\mu\text{mol/l}$  sau 2 tuần điều trị, khi so với giả dược, và duy trì ổn định sau đó trong suốt 104 tuần điều trị. Điều này có thể là do sự ức chế bài tiết creatinin bởi baricitinib trong tiêu quản thận. Do đó, ước tính tốc độ lọc của cầu thận dựa trên creatinin huyết thanh có thể giảm nhẹ, không có mất chức năng thận thực sự hoặc xảy ra các biến cố bất lợi ở thận.

### Nghiên cứu vắc-xin

Ảnh hưởng của baricitinib lên đáp ứng thể dịch đối với vắc-xin không phải vắc-xin sống đã

được đánh giá ở 106 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị ổn định bằng baricitinib 2 mg hoặc 4 mg, được tiêm chủng ngừa phế cầu khuẩn hoặc vi khuẩn uốn ván bất hoạt. Đa số những bệnh nhân này (n = 94) được điều trị đồng thời bằng methotrexate. Đối với toàn bộ nhóm bệnh nhân này, tiêm chủng ngừa phế cầu khuẩn đã dẫn đến đáp ứng miễn dịch IgG thỏa đáng ở 68,0% bệnh nhân (khoảng tin cậy (CI) 95%: 58,4%, 76,2%). Ở 43,1% bệnh nhân (khoảng tin cậy 95%: 34,0%, 52,8%), đáp ứng miễn dịch IgG thỏa đáng đối với tiêm chủng uốn ván đã đạt được.

### Hiệu quả lâm sàng

#### Viêm khớp dạng thấp

Hiệu quả và tính an toàn của Olumiant một lần mỗi ngày đã được đánh giá trong 4 nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoạt động từ trung bình đến nặng được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 (xem Bảng 3). Các bệnh nhân trên 18 tuổi đủ điều kiện tham gia. Sự hiện diện của ít nhất 6 khớp nhạy cảm đau và 6 khớp sưng là cần thiết lúc ban đầu. Tất cả các bệnh nhân đã hoàn thành các nghiên cứu này đều đủ điều kiện để đưa vào một nghiên cứu mở rộng dài hạn lên đến 4 năm điều trị liên tục.

Nghiên cứu RA-BEGIN trên bệnh nhân chưa từng điều trị bằng MTX hỗ trợ cho nhóm bệnh nhân mục tiêu có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với các DMARD khác (phần 4.1).

Bảng 3. Tóm tắt thử nghiệm lâm sàng

Tên nghiên cứu (Thời gian)	Nhóm bệnh nhân nghiên cứu (Số lượng)	Nhóm điều trị	Tóm tắt đánh giá kết quả chính
RA-BEGIN (52 tuần)	Chưa từng điều trị bằng MTX <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Olumiant 4 mg, 1 lần/ngày (QD)</li><li>• Olumiant 4 mg, 1 lần/ngày + MTX</li><li>• MTX</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiêu chí đánh giá chính: ACR20 ở tuần thứ 24</li><li>• Chức năng thể chất (HAQ-DI)</li><li>• Tiến triển trên chụp X-quang (mTSS)</li><li>• Hoạt tính của bệnh giảm thấp và lui bệnh (SDAI)</li></ul>
RA-BEAM (52 tuần)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Olumiant 4 mg, 1 lần/ngày</li><li>• Adalimumab 40 mg tiêm dưới da (SC), 1 lần mỗi 2 tuần (Q2W)</li><li>• Giả dược</li></ul> <p>Tất cả bệnh nhân dùng MTX nền</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiêu chí đánh giá chính: ACR20 ở tuần thứ 12</li><li>• Chức năng thể chất (HAQ-DI)</li><li>• Tiến triển trên chụp X-quang (mTSS)</li><li>• Hoạt tính của bệnh giảm thấp và lui bệnh (SDAI)</li></ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cứng khớp buổi sáng</li> </ul>
RA-BUILD (24 tuần)	cDMARD-IR <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg, 1 lần/ngày</li> <li>• Olumiant 2 mg, 1 lần/ngày</li> <li>• Giả dược</li> </ul> <p>Dùng cDMARD<sup>5</sup> nên nếu cDMARD ổn định lúc đưa vào nghiên cứu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiêu chí đánh giá chính: ACR20 ở tuần thứ 12</li> <li>• Chức năng thể chất (HAQ-DI)</li> <li>• Hoạt tính của bệnh thấp và lui bệnh (SDAI)</li> <li>• Tiến triển trên chụp X-quang (mTSS)</li> <li>• Cứng khớp buổi sáng</li> </ul>
RA-BEACON (24 tuần)	TNF-IR <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg, 1 lần/ngày</li> <li>• Olumiant 2 mg, 1 lần/ngày</li> <li>• Giả dược</li> </ul> <p>Dùng cDMARD<sup>5</sup> nên</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiêu chí đánh giá chính: ACR20 ở tuần thứ 12</li> <li>• Chức năng thể chất (HAQ-DI)</li> <li>• Hoạt tính của bệnh giảm thấp và lui bệnh (SDAI)</li> </ul>

Chữ viết tắt: QD = 1 lần/ngày; Q2W = 1 lần mỗi 2 tuần; SC = tiêm dưới da; ACR = Hội thấp khớp Mỹ (American College of Rheumatology); SDAI = Chỉ số hoạt tính bệnh đơn giản (Simplified Disease Activity Index); HAQ-DI = Bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe (Health Assessment Questionnaire)-Chỉ số tàn tật (Disability Index); mTSS = tổng điểm số thang Sharp sửa đổi (modified Total Sharp Score)

<sup>1</sup> Bệnh nhân đã dùng dưới 3 liều methotrexate (MTX); chưa từng điều trị bằng DMARD kinh điển hoặc sinh học khác

<sup>2</sup> Bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ với MTX (+/- cDMARD khác); chưa từng điều trị bằng sinh học

<sup>3</sup> Bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với  $\geq 1$  cDMARD; chưa từng điều trị bằng sinh học

<sup>4</sup> Bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với  $\geq 1$  bDMARD; bao gồm ít nhất một thuốc ức chế TNF (yếu tố hoại tử khối u)

<sup>5</sup> cDMARD đồng thời phổ biến nhất bao gồm MTX, hydroxychloroquine, leflunomide và sulfasalazine

#### *Đáp ứng lâm sàng*

Trong tất cả các nghiên cứu, những bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant 4 mg, một lần mỗi ngày đã có đáp ứng ACR20, ACR50 và ACR70 cao hơn có ý nghĩa thống kê lúc 12 tuần so với

giả dược, MTX hoặc adalimumab (xem Bảng 4). Thời gian đến khi khởi phát hiệu quả trên khắp các đo lường với đáp ứng lớn hơn đáng kể được quan sát thấy sớm nhất là vào tuần thứ 1. Đáp ứng liên tục, kéo dài đã được quan sát thấy, với đáp ứng ACR20/50/70 được duy trì trong ít nhất 2 năm bao gồm cả nghiên cứu mở rộng dài hạn.

Điều trị bằng Olumiant 4 mg, đơn độc hoặc phối hợp với cDMARD đã dẫn đến sự cải thiện đáng kể về tất cả các thành phần ACR riêng lẻ, bao gồm số lượng khớp nhạy cảm đau và sưng, đánh giá tổng thể của bệnh nhân và bác sĩ, HAQ-DI, đánh giá đau và CRP, so với giả dược hoặc MTX đơn trị liệu. Trong nghiên cứu RA-BEAM, điều trị bằng Olumiant đã giúp cải thiện đáng kể đánh giá tổng thể của bệnh nhân và bác sĩ, HAQ-DI, đánh giá đau và CRP ở tuần thứ 12, 24 và 52 so với adalimumab.

Trong các thử nghiệm đối chứng với giả dược trong đó không yêu cầu MTX, 501 đối tượng đã được chọn ngẫu nhiên dùng baricitinib 2 mg hoặc 4 mg đã dùng MTX dưới dạng liệu pháp nền và 303 đối tượng đã dùng DMARD thông thường ngoài MTX (khoảng một nửa dùng MTX và một nửa không dùng). Các DMARD dùng đồng thời phổ biến nhất ở những đối tượng này là MTX (79% bệnh nhân), hydroxychloroquine (19%), leflunomide (11%) và sulphasalazine (9%). Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả và độ an toàn ở phân nhóm được xác định bởi các loại DMARD đồng thời được sử dụng phối hợp với baricitinib.

#### *Lui bệnh và hoạt tính của bệnh giảm thấp*

Một tỷ lệ lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược hoặc MTX, về sự lui bệnh, được xác định bởi SDAI  $\leq 3,3$  và CDAI  $\leq 2,8$ , ở tuần thứ 12 và 24 ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant 4 mg (Bảng 4).

Trong cả 4 nghiên cứu, bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant 4 mg có tỷ lệ đạt được hoạt tính của bệnh thấp hoặc lui bệnh (DAS28-ESR hoặc DAS28-hsCRP  $\leq 3,2$  và DAS28-ESR hoặc DAS28-hsCRP  $< 2,6$ ) ở tuần thứ 12 và 24 cao hơn đáng kể so với giả dược hoặc MTX.

Tỷ lệ lui bệnh lớn hơn so với giả dược đã được quan sát thấy sớm nhất là vào tuần thứ 4. Dữ liệu bao gồm từ một nghiên cứu mở rộng dài hạn, tỷ lệ lui bệnh và hoạt tính của bệnh thấp được duy trì trong ít nhất 2 năm.

Bảng 4: Đáp ứng, lui bệnh và chức năng thể chất

Nghiên cứu	RA-BEGIN Bệnh nhân chưa từng điều trị bằng MTX			RA-BEAM Bệnh nhân MTX-IR			RA-BUILD Bệnh nhân cDMARD-IR			RA-BEACON Bệnh nhân TNF-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 lần mỗi 2 tuần	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

<b>ACR20:</b>												
Tuần thứ 12	59%	79% <sup>**</sup> *	77% <sup>*</sup> **	40%	70% <sup>**</sup> *†	61% <sup>**</sup> *	39%	66% <sup>*</sup> **	62% <sup>*</sup> **	27%	49% <sup>*</sup> **	55% <sup>**</sup> *
Tuần thứ 24	62%	77% <sup>**</sup>	78% <sup>*</sup> **	37%	74% <sup>**</sup> *†	66% <sup>**</sup> *	42%	61% <sup>*</sup> **	65% <sup>*</sup> **	27%	45% <sup>*</sup> **	46% <sup>**</sup> *
Tuần thứ 52	56%	73% <sup>**</sup> *	73% <sup>*</sup> **		71% <sup>††</sup>	62%						
<b>ACR50:</b>												
Tuần thứ 12	33%	55% <sup>**</sup> *	60% <sup>*</sup> **	17%	45% <sup>**</sup> *††	35% <sup>**</sup> *	13%	33% <sup>*</sup> **	34% <sup>*</sup> **	8%	20% <sup>*</sup> *	28% <sup>**</sup> *
Tuần thứ 24	43%	60% <sup>**</sup>	63% <sup>*</sup> **	19%	51% <sup>**</sup> *	45% <sup>**</sup> *	21%	41% <sup>*</sup> **	44% <sup>*</sup> **	13%	23% <sup>*</sup> *	29% <sup>**</sup> *
Tuần thứ 52	38%	57% <sup>**</sup> *	62% <sup>*</sup> **		56% <sup>†</sup>	47%						
<b>ACR70:</b>												
Tuần thứ 12	16%	31% <sup>**</sup> *	34% <sup>*</sup> **	5%	19% <sup>**</sup> *†	13% <sup>**</sup> *	3%	18% <sup>*</sup> **	18% <sup>*</sup> **	2%	13% <sup>*</sup> **	11% <sup>**</sup>
Tuần thứ 24	21%	42% <sup>**</sup> *	40% <sup>*</sup> **	8%	30% <sup>**</sup> *†	22% <sup>**</sup> *	8%	25% <sup>*</sup> **	24% <sup>*</sup> **	3%	13% <sup>*</sup> **	17% <sup>**</sup> *
Tuần thứ 52	25%	42% <sup>**</sup> *	46% <sup>*</sup> **		37%	31%						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
Tuần thứ 12	30%	47% <sup>**</sup> *	56% <sup>*</sup> **	14%	44% <sup>**</sup> *††	35% <sup>**</sup> *	17%	36% <sup>*</sup> **	39% <sup>*</sup> **	9%	24% <sup>*</sup> **	32% <sup>**</sup> *
Tuần thứ 24	38%	57% <sup>**</sup> *	60% <sup>*</sup> **	19%	52% <sup>**</sup> *	48% <sup>**</sup> *	24%	46% <sup>*</sup> **	52% <sup>*</sup> **	11%	20% <sup>*</sup> *	33% <sup>**</sup> *
Tuần thứ 52	38%	57% <sup>**</sup> *	63% <sup>*</sup> **		56% <sup>†</sup>	48%						
<b>DAS28-ESR ≤ 3,2:</b>												
Tuần thứ 12	15%	21%	34% <sup>*</sup>	7%	24% <sup>**</sup>	21% <sup>**</sup>	7%	21% <sup>*</sup>	22% <sup>*</sup>	4%	13% <sup>*</sup>	12% <sup>**</sup>

			**		*	*		**	**		*	
Tuần thứ 24	23%	36%**	39%* **	10%	32%** *	34%** *	10%	29%* **	32%* **	7%	11%	17%**
Tuần thứ 52	27%	36%	45%* **		39%	36%						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
Tuần thứ 12	6%	14%*	20%* **	2%	8%***	7%***	1%	9%** *	9%** *	2%	2%	5%
Tuần thứ 24	10%	22%**	23%* **	3%	16%** *	14%** *	4%	17%* **	15%* **	2%	5%	9%**
Tuần thứ 52	13%	25%**	30%* **		23%	18%						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
Tuần thứ 12	7%	14%*	19%* **	2%	8%***	7%**	2%	10%* **	9%** *	2%	3%	6%
Tuần thứ 24	11%	21%**	22%* *	4%	16%** *	12%** *	4%	15%* **	15%* **	3%	5%	9%*
Tuần thứ 52	16%	25%*	28%* *		22%	18%						
<b>HAQ-DI Khác biệt quan trọng trên lâm sàng tối thiểu (giảm điểm số HAQ-DI ≥ 0,30):</b>												
Tuần thứ 12	60%	81%** *	77%* **	46%	68%** *	64%** *	44%	60%* **	56%* *	35%	48%*	54%** *
Tuần thứ 24	66%	77%*	74%	37%	67%** *†	60%** *	37%	58%* **	55%* **	24%	41%* **	44%** *
Tuần thứ 52	53%	65%*	67%* *		61%	55%						

Lưu ý: Tỷ lệ người đáp ứng tại mỗi thời điểm dựa trên những người được chọn ngẫu nhiên ban đầu để điều trị (N). Những bệnh nhân đã ngừng điều trị hoặc dùng liệu pháp cứu hộ được xem là người không đáp ứng sau đó.

Chữ viết tắt: ADA = adalimumab; MTX = methotrexate; OLU = Olumiant; PBO = Giả dược

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  so với giả dược (so với MTX = đối với nghiên cứu RA-

BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 so với adalimumab

*Đáp ứng trên chụp X-quang*

Ảnh hưởng của Olumiant đối với sự tiến triển của tổn thương cấu trúc khớp đã được đánh giá bằng chụp X-quang trong các nghiên cứu RA-BEGIN, RA-BEAM và RA-BUILD và được đánh giá bằng cách sử dụng tổng điểm số thang Sharp sửa đổi (mTSS) và các thành phần của nó, điểm số bào mòn và điểm số hẹp khoang khớp.

Điều trị bằng Olumiant 4 mg đã dẫn đến ức chế có ý nghĩa thống kê về tiến triển của tổn thương cấu trúc khớp (Bảng 5). Các phân tích về bào mòn và điểm số hẹp khoang khớp phù hợp với điểm số tổng thể. Tỷ lệ bệnh nhân không có tiến triển trên chụp X-quang (thay đổi mTSS ≤ 0) cao hơn đáng kể với Olumiant 4 mg so với giả dược ở tuần thứ 24 và 52.

Bảng 5. Các thay đổi trên chụp X-quang

Nghiên cứu	RA-BEGIN Bệnh nhân chưa từng điều trị bằng MTX			RA-BEAM Bệnh nhân MTX-IR			RA-BUILD Bệnh nhân cDMARD-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 lần mỗi 2 tuần	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
<b>Tổng điểm số thang Sharp sửa đổi, thay đổi trung bình so với ban đầu:</b>									
Tuần thứ 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33** *	0,70	0,33*	0,15**
Tuần thứ 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60** *			
<b>Điểm số bào mòn, thay đổi trung bình so với ban đầu:</b>									
Tuần thứ 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24** *	0,47	0,30	0,11**
Tuần thứ 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42** *			
<b>Điểm số hẹp khoang khớp, thay đổi trung bình so với ban đầu:</b>									
Tuần thứ 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*

Tuần thứ 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Tỷ lệ bệnh nhân không có tiến triển trên chụp X-quang<sup>b</sup>:</b>									
Tuần thứ 24	68%	76%	81%**	70%	81%** *	83%** *	74%	72%	80%
Tuần thứ 52	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Chữ viết tắt: ADA = adalimumab; MTX = methotrexate; OLU = Olumiant; PBO = Giả dược

<sup>a</sup> Dữ liệu về giả dược ở tuần thứ 52 được suy ra bằng cách sử dụng phép ngoại suy tuyến tính

<sup>b</sup> Không có tiến triển được định nghĩa là thay đổi mTSS  $\leq 0$ .

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  so với giả dược (so với MTX đối với nghiên cứu RA-BEGIN)

#### *Đáp ứng về chức năng thể chất và kết quả liên quan đến sức khỏe*

Điều trị bằng Olumiant 4 mg, đơn độc hoặc phối hợp với cDMARD, đã dẫn đến sự cải thiện đáng kể về chức năng thể chất so với tất cả các thuốc so sánh (giả dược, MTX, adalimumab), được đo bằng HAQ-DI, lúc 12, 24 và 52 tuần. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng (HAQ-DI  $\geq 0,30$ ) cũng cao hơn với Olumiant so với giả dược hoặc MTX ở tuần thứ 12 (Bảng 4). Những sự cải thiện đã được quan sát thấy sớm nhất là vào tuần thứ 1 và, trong các nghiên cứu RA-BEGIN và RA-BEAM, điều này được duy trì đến 52 tuần.

Điều trị bằng Olumiant 4 mg, đơn độc hoặc phối hợp với cDMARD, đã dẫn đến cải thiện đau đáng kể so với tất cả các thuốc so sánh (giả dược, MTX, adalimumab), được đo bằng thang điểm đánh giá bằng mắt (visual analogue scale) 0-100, lúc 12 tuần. Giảm đau có ý nghĩa thống kê đã được quan sát thấy sớm nhất là vào tuần thứ 1 và trong các nghiên cứu RA-BEGIN và RA-BEAM, điều này được duy trì đến 52 tuần.

Trong nghiên cứu RA-BEAM và RA-BUILD, điều trị bằng Olumiant 4 mg đã dẫn đến sự cải thiện đáng kể về thời gian trung bình và mức độ nặng của cứng khớp buổi sáng so với giả dược hoặc adalimumab qua đánh giá bằng nhật ký điện tử của bệnh nhân hàng ngày trong 12 tuần.

Trong tất cả các nghiên cứu, những bệnh nhân được điều trị bằng Olumiant đã báo cáo các cải thiện về chất lượng cuộc sống do bệnh nhân báo cáo, như được đo bằng Khảo sát sức khỏe mẫu ngắn 36 mục (SF-36)-Điểm số thành phần thể chất, và mệt mỏi, như được đo bằng Điểm số đánh giá chức năng về điều trị bệnh mạn tính-mệt mỏi (FACIT-F).

#### *Olumiant 4 mg so với 2 mg*

Sự khác biệt về hiệu quả giữa liều 4 mg và 2 mg là đáng chú ý nhất ở nhóm bệnh nhân bDMARD-IR (RA-BEACON), trong đó các cải thiện có ý nghĩa thống kê trong thành phần ACR về số lượng khớp sưng, số lượng khớp nhạy cảm đau và ESR đã được thể hiện đối với Olumiant 4 mg so với giả dược ở tuần thứ 24 nhưng không thấy đối với Olumiant 2 mg so với

giả dược. Ngoài ra, đối với cả hai nghiên cứu RA-BEACON và RA-BUILD, khởi phát hiệu quả nhanh hơn và quy mô hiệu quả thường lớn hơn đối với các nhóm liều 4 mg so với 2 mg.

Trong một nghiên cứu mở rộng dài hạn, những bệnh nhân từ các nghiên cứu RA-BEAM, RA-BUILD và RA-BEACON đã đạt được tình trạng hoạt tính của bệnh thấp hoặc lui bệnh kéo dài (CDAI  $\leq$  10) sau ít nhất 15 tháng điều trị bằng Olumiant 4 mg, một lần mỗi ngày đã được chọn ngẫu nhiên 1:1 theo cách mù đôi để tiếp tục dùng 4 mg, một lần mỗi ngày hoặc giảm liều xuống 2 mg, một lần mỗi ngày. Đa số bệnh nhân duy trì tình trạng hoạt tính của bệnh thấp hoặc lui bệnh dựa trên điểm số CDAI:

- ở tuần thứ 12: 234/251 (93%) tiếp tục 4 mg so với 207/251 (82%) giảm xuống còn 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- ở tuần thứ 24: 163/191 (85%) tiếp tục 4 mg so với 144/189 (76%) giảm xuống còn 2 mg ( $p \leq 0,05$ )
- ở tuần thứ 48: 57/73 (78%) tiếp tục 4 mg so với 51/86 (59%) giảm xuống còn 2 mg ( $p \leq 0,05$ )

Đa số bệnh nhân bị mất trạng thái hoạt tính của bệnh thấp hoặc trạng thái lui bệnh sau khi giảm liều có thể lấy lại sự kiểm soát bệnh sau khi trở lại liều 4 mg.

#### Nhóm trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với Olumiant ở một hoặc nhiều nhóm trẻ em bị viêm khớp mạn tính tự phát (xem phần 4.2 để biết thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

## **5.2 Đặc tính dược động học**

Sau khi dùng baricitinib đường uống, sự tăng nồng độ toàn thân tỷ lệ với liều dùng đã được quan sát thấy trong khoảng liều điều trị. Dược động học của baricitinib tuyến tính theo thời gian.

#### Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, baricitinib được hấp thu nhanh chóng với  $t_{max}$  trung bình khoảng 1 giờ (trong khoảng 0,5 - 3,0 giờ) và sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 79% (hệ số biến thiên (CV) = 3,94%). Lượng thức ăn tiêu thụ dẫn đến giảm nồng độ đến 14%, giảm  $C_{max}$  đến 18% và  $t_{max}$  chậm 0,5 giờ. Sử dụng cùng bữa ăn không liên quan đến ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ.

#### Phân bố

Thể tích phân bố trung bình sau khi tiêm truyền tĩnh mạch là 76 lít, cho thấy sự phân bố của baricitinib vào các mô. Baricitinib gắn kết khoảng 50% với protein huyết tương.

#### Biến đổi sinh học

Sự chuyển hóa của baricitinib được qua trung gian bởi CYP3A4, với dưới 10% liều dùng được xác định là trải qua sự biến đổi sinh học. Không có chất chuyển hóa nào có thể được định lượng trong huyết tương. Trong một nghiên cứu về dược lý lâm sàng, baricitinib được bài tiết chủ yếu dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu (69%) và phân (15%) và chỉ có 4 chất chuyển hóa oxy hóa nhỏ được xác định (3 trong nước tiểu, 1 trong phân) theo thứ tự chiếm khoảng 5% và 1% của liều dùng. *In vitro*, baricitinib là cơ chất đối với CYP3A4, OAT3, PGp, BCRP và MATE2-K và có thể là thuốc ức chế chất vận chuyển OCT1 có ý nghĩa lâm sàng (xem phần 4.5). Baricitinib không phải là thuốc ức chế chất vận chuyển OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 và MATE2-K ở nồng độ có ý nghĩa lâm sàng.

### Thải trừ

Sự thải trừ qua thận là cơ chế chính về thanh thải baricitinib thông qua sự lọc của cầu thận và bài tiết chủ động thông qua OAT3, PGp, BCRP và MATE2-K. Trong một nghiên cứu về dược lý lâm sàng, khoảng 75% liều dùng được thải trừ trong nước tiểu, trong khi khoảng 20% liều dùng được thải trừ trong phân. Độ thanh thải biểu kiến trung bình (CL/F) và thời gian bán hủy ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo thứ tự là 9,42 lít/giờ (hệ số biến thiên = 34,3%) và 12,5 giờ (hệ số biến thiên = 27,4%).  $C_{max}$  và AUC ở trạng thái ổn định cao hơn theo thứ tự gấp 1,4 lần và 2,0 lần, ở những đối tượng bị viêm khớp dạng thấp so với những đối tượng khỏe mạnh.

### Suy thận

Chức năng thận đã được tìm thấy ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ baricitinib. Tỷ lệ trung bình của AUC ở bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình với bệnh nhân có chức năng thận bình thường theo thứ tự là 1,41 (khoảng tin cậy 90%: 1,15-1,74) và 2,22 (khoảng tin cậy 90%: 1,81-2,73). Tỷ lệ trung bình của  $C_{max}$  ở bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình với bệnh nhân có chức năng thận bình thường theo thứ tự là 1,16 (khoảng tin cậy 90%: 0,92-1,45) và 1,46 (khoảng tin cậy 90%: 1,17-1,83). Xem phần 4.2 về khuyến cáo liều dùng.

### Suy gan

Không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nào đối với dược động học của baricitinib ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Việc sử dụng baricitinib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng.

### Người cao tuổi

Độ tuổi  $\geq 65$  tuổi hoặc  $\geq 75$  tuổi không ảnh hưởng đến nồng độ baricitinib ( $C_{max}$  và AUC).

### Nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn, hiệu quả và dược động học của baricitinib chưa được xác định ở nhóm bệnh nhân trẻ em (xem phần 4.2).

### Các yếu tố nội tại khác

Thể trọng, giới tính, chủng tộc và dân tộc không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nào đối với dược động học của baricitinib. Các ảnh hưởng trung bình của các yếu tố nội tại đối với các thông số dược động học (AUC và  $C_{max}$ ) nói chung nằm trong sự biến thiên dược động học của baricitinib giữa các đối tượng. Do đó, không cần điều chỉnh liều dựa trên các yếu tố bệnh nhân

này.

### 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính gen và khả năng gây ung thư.

Giảm tế bào lympho, bạch cầu ưa eosin và bạch cầu ưa kiềm cũng như sự giảm mô bạch huyết trong các cơ quan/mô của hệ miễn dịch đã được quan sát thấy ở chuột nhắt, chuột cống và chó. Nhiễm khuẩn cơ hội liên quan đến nhiễm ký sinh trùng demodex (bệnh ghè lở) đã được quan sát thấy trên chó ở nồng độ gấp khoảng 7 lần nồng độ ở người. Giảm các thông số hồng cầu đã được quan sát thấy ở chuột nhắt, chuột cống và chó ở nồng độ gấp khoảng 6 đến 36 lần nồng độ ở người. Thoái hóa đĩa tăng trưởng xương ức đã được quan sát thấy ở một số con chó, với tỷ lệ mắc thấp và cả ở động vật đối chứng, nhưng có mối quan hệ liều lượng-hiệu quả liên quan đến mức độ nặng. Hiện tại vẫn chưa rõ liệu điều này có ý nghĩa lâm sàng hay không.

Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột cống và thỏ, baricitinib đã cho thấy là làm giảm sự tăng trưởng/trọng lượng của thai và gây dị dạng bộ xương (ở nồng độ theo thứ tự gấp khoảng 10 lần và 39 lần nồng độ ở người). Không quan sát thấy tác dụng bất lợi nào đối với thai ở nồng độ gấp 2 lần nồng độ ở người dựa trên AUC.

Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột cống đực/cái kết hợp, baricitinib đã làm giảm hiệu suất giao phối tổng thể (giảm chỉ số về khả năng sinh sản và thụ thai). Ở chuột cống cái, đã có sự giảm số lượng hoàng thể và vị trí làm tổ, tăng mất phôi trước khi làm tổ và/hoặc ảnh hưởng xấu đến sự sống sót của phôi trong tử cung. Vì không có ảnh hưởng nào đến sự sinh tinh trùng (như được đánh giá bằng mô bệnh học) hoặc tiêu chí về tinh dịch/tinh trùng ở chuột cống đực, giảm hiệu suất giao phối tổng thể có thể là kết quả của các ảnh hưởng này trên chuột cái.

Baricitinib đã được phát hiện trong sữa của chuột cống cho con bú. Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh, giảm trọng lượng của chuột con và giảm tỷ lệ sống sót sau sinh đã được quan sát thấy ở nồng độ theo thứ tự gấp 4 lần và 21 lần ở người.

## 6. CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

### 6.1 Thành phần tá dược

#### Lõi viên nén

- cellulose vi tinh thể
- croscarmellose natri
- magnesi stearate
- mannitol

#### Bao phim

- oxid sắt (E172)
- lecithin (đậu nành) (E322)
- macrogol/polyethylene glycol
- poly (vinyl alcohol)

- talc
- titan dioxid (E171)

## **6.2 Hạn dùng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

## **6.3 Điều kiện bảo quản**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

## **6.4 Quy cách đóng gói**

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

## **6.5 Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ**

Không có yêu cầu đặc biệt về hủy bỏ.

## **7. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở.**

## **8. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA NHÀ SẢN XUẤT**

### **Sản xuất bởi:**

Lilly del Caribe, Inc.  
12.6 KM 65th Infantry Road,  
Carolina, 00985 Puerto Rico

### **Đóng gói và xuất xưởng bởi:**

Lilly, S.A.,  
Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas,  
Madrid, TÂY BAN NHA.

