



Inmunosupresor selectivo. Inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK) JAK1 y JAK2. Estas enzimas transducen señales intracelulares para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune.

## **USO CLÍNICO**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de baricitinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años. En la bibliografía ha sido estudiado en grupos reducidos de pacientes menores de 18 años en las siguientes situaciones (**E: off label**):

- Artritis Idiopática Juvenil (AIJ): actualmente hay una serie de estudios es fase 3 que pretenden evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes de 1-18 años con artritis idiopática juvenil (AIJ) (**E: off label**).
- Uveítis: se ha utilizado con éxito en adultos que presentaban uveítis asociada a AIJ que no habían respondido al tratamiento habitual (incluidos tratamientos tópicos, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y biológicos) (**E: off label**).
- Enfermedades autoinflamatorias mediadas por interferón (interferonopatías): baricitinib se ha visto efectivo en pacientes pediátricos con interferonopatías (como CANDLE o SAVI), siendo bien tolerado y mostrando seguridad en su utilización (**E: off label**).
- Dermatitis atópica: está desarrollándose un estudio para evaluar eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes de 2-18 años con dermatitis atópica moderada-grave (**E: off label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis del baricitinib en la edad pediátrica no está establecida. En la bibliografía se han utilizado en menores de 18 años las siguientes dosis (**E: off label**):

- **Dosis inicial:**
  - <20 kg: 2 mg-2 mg-2 mg (dosis total: 6 mg).
  - 20-40 kg: 3 mg-0 mg-3 mg (dosis total: 6 mg).
  - >40 kg: 4 mg-0 mg-4 mg (dosis total: 8 mg).
- **Si precisa aumento de dosis:**
  - <20 kg: 2 mg-4 mg-2 mg (dosis total: 8 mg).
  - 20-40 kg: 3 mg-2 mg-3 mg (dosis total: 8 mg).
  - >40 kg: 5 mg-0 mg-5 mg (dosis total: 10 mg). En este rango de peso, permitiría una subida de hasta 12 mg/día (6 mg-0 mg-6 mg).

### **Insuficiencia renal:**

No recomendado su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (FG <30 ml/min).

- Dosis inicial en pacientes con filtrado glomerular disminuido (<120 ml/min):
  - <20 kg: 2 mg-0 mg-2 mg (dosis total: 4 mg).
  - 20-40 kg: 2 mg-0 mg-2 mg (dosis total: 4 mg).
  - >40 kg: 2 mg-0 mg-2 mg (dosis total: 4 mg).
- Solo se aconseja subida de dosis en pacientes con filtrado glomerular >60 ml/min:
  - <20 kg: 2 mg-2 mg-2 mg (dosis total: 6 mg).
  - 20-40 kg: 3 mg-0 mg-3 mg (dosis total: 6 mg).
  - >40 kg: 3 mg-0 mg-3 mg (dosis total 6 mg).

### **Insuficiencia hepática:**

No hay datos publicados sobre el empleo del baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática por lo que no pueden darse recomendaciones al respecto.

### **Administración:**

Por vía oral, con o sin alimentos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en los datos farmacéuticos.

### **PRECAUCIONES**

- **Infecciones:** baricitinib se asocia a un aumento en la tasa de infecciones; este riesgo parece ser mayor en combinación con metotrexato. Antes de iniciar el tratamiento considerar riesgo/beneficio en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, vigilar al paciente, dar tratamiento estándar y si no hay respuesta a este interrumpir el tratamiento con baricitinib. Una vez resuelta la infección, reanudar tratamiento.
- Realizar pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de iniciar el tratamiento. No iniciar tratamiento con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con baricitinib en pacientes con TBC previa latente no tratada.
- Riesgo de reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con baricitinib se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio. Antes de iniciar el tratamiento realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas.
- **Vacunas:** antes de iniciar el tratamiento se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones vigentes. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con baricitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo.
- **Anomalías hematológicas:** 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  $1 \times 10^9$  células/l, o que tienen un valor de hemoglobina menor de 8 g/dl, ya que se han notificado citopenias en <1% de los pacientes en ensayos clínicos. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores han mejorado por encima de estos límites.

- **Lípidos:** se han notificado aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo con las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia.
- **Elevaciones de transaminasas hepáticas:** en menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST). La combinación con metotrexato se asoció a un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas. Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que este diagnóstico se excluya.
- **Tumores malignos:** 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.
- **Tromboembolismo venoso:** se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, se debe suspender el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.
- **Hipersensibilidad:** se han notificado casos de hipersensibilidad. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

- Reacciones adversas **muy frecuentes:** infecciones del tracto respiratorio superior (leves-moderadas) y aumento del colesterol LDL.
- Reacciones adversas **frecuentes:** náuseas (más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento, y si se utiliza baricitinib en combinación con metotrexato), infecciones por herpes (simple y zóster), otras infecciones (gastroenteritis aguda, infecciones del tracto urinario), trombocitosis, aumento de transaminasas ALT, erupción cutánea.
- Reacciones adversas **poco frecuentes:** neutropenia, hipertrigliceridemia, aumento de transaminasas AST, acné, urticaria, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, aumento de peso, aumento de creatina fosfoquinasa.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Medicamentos inmunosupresores: no se ha estudiado la combinación con FAME biológicos u otros inhibidores de JAK. El uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina fue limitado en los ensayos clínicos, por lo que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión añadido.
- Niveles plasmáticos de baricitinib (sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3) pueden verse aumentados con probenecid (inhibidor OAT3 con un fuerte potencial de inhibición).
- Niveles plasmáticos de baricitinib pueden verse aumentados por leflunomida. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor OAT3 débil.

## DATOS FARMACÉUTICOS

### Excipientes:

- Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol.
- Cubierta pelicular: óxido de hierro rojo (E172), lecitina (de soja) (E322), macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171).

**Periodo de validez:** 3 años.

**Precauciones especiales de conservación:** este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

**Precauciones especiales de eliminación:** ninguna especial para su eliminación.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## BIBLIOGRAFÍA

- European Medicines Agency decision P/0165/2019 of 15 May 2019 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for baricitinib (Olumiant), (EMA-001220-PIP01-11-M05) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0165/2019-ema-decision-15-may-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0165/2019-ema-decision-15-may-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf)
- European Medicines Agency decision P/0239/2019 of 16 July 2019 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for baricitinib (Olumiant) (EMA-001220-PIP03-16-M01) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council [consultado el 16/06/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0239/2019-ema-decision-16-july-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0239/2019-ema-decision-16-july-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf)
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017. Madrid; España. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf>
- Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for Paediatric Syndromes? Current Rheumatology Reports. 2018;20:83. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0792-7>
- Kim H, Brooks KM, Tang CC, *et al.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients. Clin Pharmacol Ther. 2018; 104: 364-373. <https://doi.org/10.1002/cpt.936>
- Miserocchi, E., Giuffrè, C., Cornalba, M. *et al.* JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Rheumatol. 2020;39:847-851. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04875-w>

- Olumiant® (Baricitinib). Ficha técnica [consultado el 16/06/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf)
- Sánchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, *et al.* JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3041-3052. <https://doi.org/10.1172/JCI98814>

**Fecha de actualización:** junio de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**