

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olumiant 1 mg filmovertukne tabletter
Olumiant 2 mg filmovertukne tabletter
Olumiant 4 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Olumiant 1 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 1 mg baricitinib.

Olumiant 2 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 2 mg baricitinib.

Olumiant 4 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 4 mg baricitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukken tablet (tablet)

Olumiant 1 mg filmovertukne tabletter

Meget svagt pink, 6,75 mm runde tabletter, præget med "Lilly" på den ene side og "1" på den anden.

Olumiant 2 mg filmovertukne tabletter

Svagt pink, 9 x 7,5 mm aflange tabletter, præget med "Lilly" på den ene side og "2" på den anden.

Olumiant 4 mg filmovertukne tabletter

Medium pink, 8,5 mm runde tabletter, præget med "Lilly" på den ene side og "4" på den anden.

Tabletterne har et forsænket område på hver side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Baricitinib er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Baricitinib kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for forhåndenværende data om forskellige kombinationer).

Atopisk dermatitis

Baricitinib er indiceret til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 2 år og opefter, der er kandidater til systemisk behandling.

Alopecia areata

Baricitinib er indiceret til behandling af svær alopecia areata hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

Juvenil idiopatisk arthritis

Baricitinib er indiceret til behandling af aktiv juvenil idiopatisk arthritis hos patienter fra 2 år og opefter, som har haft utilstrækkelig respons på eller intolerance overfor et eller flere tidligere konventionelle syntetiske eller biologiske DMARDs:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis (polyartikulær reumafaktor-positiv [RF+] eller -negativ [RF-], udvidet oligoartikulær type),
- Enthesitis-relateret arthritis, og
- Juvenil psoriasisarthritis.

Baricitinib kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal indledes af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme som dette lægemiddel er indiceret til.

Dosering

Reumatoid arthritis

Den anbefalede dosis af baricitinib er 4 mg én gang dagligt. En dosis på 2 mg én gang dagligt anbefales til patienter med øget risiko for venøs tromboemboli (VTE), alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og malignitet, for patienter ≥ 65 år og til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner i anamnesen (se pkt. 4.4). En dosis på 4 mg én gang dagligt kan overvejes til patienter, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol over sygdomsaktiviteten med en dosis på 2 mg én gang dagligt. En dosis på 2 mg én gang dagligt kan også overvejes til patienter, der har opnået vedvarende kontrol af sygdomsaktivitet med 4 mg én gang dagligt og er egnede til nedtrapning af dosis (se pkt. 5.1).

Atopisk dermatitis

Voksne

Den anbefalede dosis af baricitinib er 4 mg én gang dagligt. En dosis på 2 mg én gang dagligt anbefales til patienter med øget risiko for VTE, MACE og malignitet, for patienter ≥ 65 år og til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner i anamnesen (se pkt. 4.4). En dosis på 4 mg én gang dagligt kan overvejes til patienter, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol over sygdomsaktiviteten med en dosis på 2 mg én gang dagligt. En dosis på 2 mg én gang dagligt kan også overvejes til patienter, der har opnået vedvarende kontrol af sygdomsaktivitet med 4 mg én gang dagligt og er egnede til nedtrapning af dosis (se pkt. 5.1).

Baricitinib kan anvendes med eller uden topikale kortikosteroider. Baricitinibs virkning kan øges, når det gives sammen med topikale kortikosteroider (se pkt. 5.1). Topikale calcineurin-hæmmere kan anvendes, men skal udelukkende forbeholdes følsomme områder, såsom ansigtet, halsen, intertriginøse- og genitale områder.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt efter 8 ugers behandling.

Børn og unge (2 år og opefter)

Den anbefalede dosis af baricitinib er 4 mg én gang dagligt til patienter, der vejer 30 kg eller derover. For patienter, der vejer mellem 10 kg og 30 kg, er den anbefalede dosis 2 mg én gang dagligt. En reduktion til halv dosis skal overvejes hos patienter, som har opnået vedvarende kontrol over sygdomsaktiviteten ved den anbefalede dosis og er egnede til dosisedtrapning.

Baricitinib kan bruges med eller uden topikale kortikosteroider. Topikale calcineurin-hæmmere kan anvendes, men skal udelukkende forbeholdes følsomme områder, såsom ansigtet, halsen, intertriginøse og genitale områder.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt efter 8 ugers behandling.

Alopecia areata

Den anbefalede dosis baricitinib er 4 mg én gang dagligt. En dosis på 2 mg én gang dagligt anbefales til patienter med øget risiko for VTE, MACE og malignitet, for patienter ≥ 65 år og til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner (se pkt. 4.4). En dosis på 4 mg én gang dagligt kan overvejes til patienter, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol over sygdomsaktiviteten med en dosis på 2 mg én gang dagligt. En dosis på 2 mg én gang dagligt kan også overvejes til patienter, der har opnået vedvarende kontrol af sygdomsaktiviteten med 4 mg én gang dagligt og er egnede til nedtrapning af dosis (se pkt. 5.1).

Når et stabilt respons er opnået, anbefales det at fortsætte behandlingen i mindst nogle måneder for at undgå tilbagefald. Benefit-risk ved behandling bør revurderes med jævne mellemrum på individuel basis.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt efter 36 ugers behandling.

Juvenil idiopatisk arthritis (fra 2 – under 18 år)

Den anbefalede dosis af baricitinib er 4 mg én gang dagligt til patienter, der vejer 30 kg eller derover. For patienter, der vejer fra 10 kg til under 30 kg, er den anbefalede dosis 2 mg én gang dagligt.

Det bør overvejes at afbryde behandlingen hos patienter, der ikke viser nogen tegn på at have opnået en behandlingsmæssig fordel efter 12 ugers behandling.

Indledning af behandling

Behandling bør ikke indledes hos patienter med absolut lymfocytal (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ celler/l, absolut neutrofilal (ANC) $< 1 \times 10^9$ celler/l eller med hæmoglobin $< 4,96$ mmol/l (8 g/dl). Behandling kan indledes, når værdierne er kommet op over disse grænser (se pkt. 4.4).

Dosisreduktion

Hos patienter, der tager potente organisk aniontransportør 3 (OAT3)-hæmmere såsom probenecid, eller med kreatinin-clearance på 30-60 ml/min bør den anbefalede dosis halveres hos pædiatriske patienter, og den anbefalede dosis er 2 mg for voksne patienter (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Den anbefalede dosis er 2 mg én gang dagligt hos voksne patienter med kreatininclearance 30-60 ml/min. Hos pædiatriske patienter med en kreatininclearance på 30-60 ml/min. skal den anbefalede dosis af baricitinib halveres. Det anbefales ikke at anvende baricitinib til patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Det anbefales ikke at anvende baricitinib til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Den kliniske erfaring er meget begrænset hos patienter ≥ 75 år.

Pædiatrisk population (under 2 år)

Baricitinibs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Se pkt. 4.2 for oplysninger om dosering til børn i alderen 2 år og opefter.

Baricitinibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med alopecia areata er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Baricitinib skal tages én gang dagligt sammen med eller uden mad og kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af dagen.

Alternativ administration for børn

Hos pædiatriske patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan det overvejes at opløse tabletterne i vand. Der må kun anvendes vand til at opløse tabletten. Kun det antal tabletter, der skal bruges til dosen, skal opløses.

Hvis hele suspensionen af en eller anden grund ikke administreres, skal der ikke opløses og administreres en ny tablet. Vent i stedet til næste planlagte dosis.

For instruktioner om opløsning af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Baricitinib bør kun anvendes hos nedenstående patientgrupper, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer:

- 65 år og ældre;
- patienter med aterosklerosisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen (f.eks. nuværende eller tidligere langtidssygere);
- patienter med malignitets risikofaktorer (eks. nuværende malignitet eller anamnese med malignitet)

Brug af JAK-hæmmere hos patienter 65 år eller ældre

I betragtning af den øgede risiko for MACE, maligniteter, alvorlige infektioner og generel dødelighed hos patienter på 65 år eller ældre, som er observeret i et stort randomiseret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer), bør baricitinib kun anvendes hos disse patienter, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.

Infektioner

Alvorlige og sommetider dødelige infektioner, herunder opportunistiske infektioner, er blevet rapporteret hos patienter som får andre JAK-hæmmere.

Baricitinib er forbundet med en øget forekomst af infektioner, f.eks. infektioner i øvre luftveje, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). I kliniske studier med reumatoid arthritis resulterede kombination med methotrexat i en øget hyppighed af infektioner sammenlignet med monoterapi med baricitinib.

Risiciene og fordelene ved behandling skal nøje overvejes forud for påbegyndelse af baricitinib hos patienter med aktive, kroniske eller tilbagevendende infektioner (se pkt. 4.2). Hvis en infektion udvikles, skal patienten overvåges nøje, og hvis patienten ikke responderer på standardbehandling, skal behandlingen afbrydes midlertidigt. Behandling må ikke genoptages, før infektionen er gået over.

Da der generelt er en højere incidens af infektioner hos ældre og patienter med diabetes, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre og patienter med diabetes. Patienter over 65 år bør kun behandles med baricitinib, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.

Tuberkulose

Patienter bør screenes for tuberkulose (TB), før behandling indledes. Baricitinib må ikke gives til patienter med aktiv TB. Hos patienter med tidligere ubehandlet latent TB bør TB-behandling overvejes før indledning af behandling.

Hæmatologiske anomalier

Absolut neutrofilantal (ANC) $< 1 \times 10^9$ celler/l, absolut lymfocytantal (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ celler/l og hæmoglobin $< 4,96$ mmol/l (8 g/dl) blev rapporteret i kliniske studier.

Behandling bør ikke indledes eller bør midlertidigt afbrydes hos patienter med ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l eller hæmoglobin $< 4,96$ mmol/l (8 g/dl) observeret i forbindelse med den rutinemæssige kontrol af patienterne (se pkt. 4.2).

Risikoen for lymfocytose er øget hos ældre patienter med reumatoid arthritis. Sjældne tilfælde af lymfoproliferative tilstande er blevet rapporteret.

Viral reaktivering

I kliniske studier blev der rapporteret viral reaktivering, herunder tilfælde af reaktivering af herpesvirus (f.eks. herpes zoster, herpes simplex) (se pkt. 4.8). I kliniske studier med reumatoid arthritis, blev herpes zoster rapporteret hyppigere hos patienter ≥ 65 år, som tidligere har været i behandling med både biologiske og syntetiske konventionelle DMARDs. Hvis en patient udvikler herpes zoster, bør behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil episoden er gået over.

Før opstart af behandling med baricitinib bør der udføres screening for viral hepatitis i overensstemmelse med kliniske retningslinjer. Patienter med dokumenteret aktiv hepatitis B- eller C-infektion blev ekskluderet fra kliniske studier. Patienter, der var hepatitis C-antistof-positive, men negative for hepatitis C-virus-RNA, kunne deltage. Patienter med hepatitis B-overflade-antistof og hepatitis B-kerne-antistof, men uden hepatitis B-overflade-antigen kunne også deltage; sådanne patienter bør monitoreres for ekspresion af hepatitis B-virus (HBV)-DNA. Hvis HBV-DNA påvises,

bør en specialist i leversygdomme konsulteres for at afgøre, om det er nødvendigt at afbryde behandlingen.

Vaccination

Der foreligger ingen data om respons på vaccination med levende vacciner hos patienter, som får baricitinib. Anvendelse af levende, svækkede vacciner under eller umiddelbart før behandling med baricitinib anbefales ikke. Før behandling påbegyndes, anbefales det, at patienterne, og især pædiatriske patienter, bringes a jour med al immunisering i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering.

Lipider

Der blev rapporteret dosisafhængige stigninger i blodlipidparametre hos pædiatriske og voksne patienter, der blev behandlet med baricitinib (se pkt. 4.8). Som respons på statinbehandling faldt forhøjede niveauer af lavdensitet lipoprotein (LDL) kolesterol til de niveauer, der var før behandling, hos voksne. Hos både pædiatriske og voksne patienter bør lipidparametre vurderes ca. 12 uger efter indledning af behandling, og herefter bør patienterne håndteres i overensstemmelse med internationale kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi.

Stigning i leveraminotransferaser

Dosisafhængige stigninger i alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) i blodet kunne ses hos patienter i behandling med baricitinib (se pkt. 4.8).

Stigninger i ALAT og ASAT til ≥ 5 og ≥ 10 x den øvre normalgrænse (ULN) blev rapporteret i kliniske studier. I kliniske studier med reumatoid arthritis resulterede kombination med methotrexat i en øget hyppighed af forhøjede leveraminotransferaser sammenlignet med monoterapi med baricitinib (se pkt. 4.8).

Hvis der observeres stigning i ALAT- eller ASAT under den rutinemæssige kontrol af patienterne, og der er mistanke om lægemiddelinduceret leverskade, skal behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil denne diagnose er udelukket.

Malignitet

Immunmodulerende lægemidler kan øge risikoen for malign sygdom, herunder lymfom. Lymfom og andre maligniteter er blevet rapporteret hos patienter som modtog JAK-hæmmere, herunder baricitinib.

I et stort randomiseret aktivt kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis, 50 år eller ældre og med mindst en yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev højere malignitetsrater, specielt for lungecancer, lymfom og non-melanom hudcancer (NMSC) observeret med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Patienter over 65 år, patienter der ryger eller tidligere har været langtidsrygere, eller patienter med andre risikofaktorer for malignitet (eks. nuværende malignitet eller anamnese med malignitet), bør kun behandles med baricitinib, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.

Periodisk hudundersøgelse anbefales til alle patienter, specielt dem med risikofaktorer for hudcancer.

Venøs tromboembolisme

I et retrospektivt observationsstudie af baricitinib hos patienter med reumatoid arthritis blev en højere rate af hændelser med venøs tromboembolisme (VTE) observeret sammenlignet med patienter behandlet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8).

I et stort randomiseret aktivt kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis, 50 år eller ældre og med mindst en yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev en højere, dosisafhængig rate af VTE observeret, inkluderende dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) observeret, sammenlignet med TNF-hæmmere.

Patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller risikofaktorer for malignitet (se også pkt. 4.4 "Alvorlige uønskede kardiovaskulære hændelser" (MACE) og "Malignitet"), bør kun behandles med baricitinib, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.

Hos patienter med andre kendte VTE-risikofaktorer end kardiovaskulære eller risikofaktorer for malignitet, bør baricitinib anvendes med forsigtighed. VTE-risikofaktorer andre end kardiovaskulære eller malignitetsrisikofaktorer inkluderer tidligere VTE, patienter som gennemgår en større operation, immobilisering, brug af kombinerede hormonelle kontraceptiva, hormon-substitutions-behandling og arvelig koagulationssygdom.

Behandling med baricitinib bør periodisk revurderes for ændringer i patientens risiko for VTE.

Evaluer straks patienter med tegn og symptomer på VTE og seponer baricitinib hos patienter med mistanke om VTE, uanset dose eller indikation.

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hændelser (MACE)

En højere rate af MACE blev observeret i et stort retrospektivt observationsstudie, hos patienter med reumatoid arthritis som blev behandlet med baricitinib sammenlignet med patienter behandlet med TNF-hæmmere.

En højere rate af alvorlige uønskede kardiovaskulære hændelser (MACE), hvilket defineres som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI), og ikke-dødelig apopleksi, blev observeret i et stort randomiseret aktivt kontrolleret studie, hos patienter med reumatoid arthritis, 50 år eller ældre og med mindst en yderligere kardiovaskulær risikofaktor, som blev behandlet med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) sammenlignet med patienter behandlet med TNF-hæmmere.

Derfor bør patienter over 65 år, patienter der ryger eller tidligere har været langtidsrygere og patienter med aterosklerosisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen kun behandles med baricitinib, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.

Monitorering via laboratorieanalyser

Tabel 1. Laboratorieanalyser og monitoreringsvejledning

Laboratorieanalyse	Handling	Monitoreringsvejledning
Lipidparametre	Patienterne bør håndteres i overensstemmelse med internationale kliniske retningslinjer vedrørende hyperlipidæmi.	12 uger efter indledning af behandling og herefter i overensstemmelse med internationale kliniske retningslinjer vedrørende hyperlipidæmi.
Absolut neutrofil tal (ANC)	Behandlingen bør afbrydes ved $ANC < 1 \times 10^9$ celler/l og kan genoptages, når ANC igen er over denne værdi.	Før indledning af behandling og derefter i henhold til rutinemæssig håndtering af patienter.
Absolut lymfocyt tal (ALC)	Behandlingen bør afbrydes ved $ALC < 0,5 \times 10^9$ celler/l og kan genoptages, når ALC igen er over denne værdi.	
Hæmoglobin (Hb)	Behandlingen bør afbrydes ved $Hb < 4,96$ mmol/l og kan genoptages, når Hb igen er over denne værdi.	
Leveraminotransferaser	Behandlingen bør afbrydes midlertidigt, hvis der er mistanke om lægemiddelinduceret leverskade.	

Immunsupprimerende lægemidler

Kombination med biologiske DMARDs, biologiske immunmodulatorer eller andre Janus-kinase (JAK)-hæmmere anbefales ikke, da en risiko for additiv immunsuppression ikke kan udelukkes.

Ved reumatoid arthritis og juvenil idiopatisk arthritis er mængden af data vedrørende anvendelse af baricitinib sammen med potente immunsupprimerende lægemidler bortset fra methotrexat (f.eks. azathioprin, tacrolimus, ciclosporin) begrænset. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af sådanne kombinationer (se pkt. 4.5).

Ved atopisk dermatitis og alopecia areata er en kombination med ciclosporin eller andre potente immunsupprimerende lægemidler ikke blevet undersøgt og anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Overfølsomhed

Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af overfølsomhed forbundet med administration af baricitinib. Hvis der opstår en alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaktion, skal behandling straks seponeres.

Divertikulitis

Der er rapporteret om tilfælde af divertikulitis og gastrointestinal perforation i kliniske studier og efter markedsføring (se pkt. 4.8). Baricitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med divertikelsygdom og især hos patienter, der samtidig er i kronisk behandling med lægemidler, som er forbundet med øget risiko for divertikulitis: non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler, kortikosteroider og opioider. Patienter, der har ny forekomst af abdominale tegn og symptomer, bør undersøges øjeblikkeligt med henblik på tidlig identifikation af divertikulitis eller gastrointestinal perforation.

Hypoglykæmi hos patienter, der behandles for diabetes

Der er rapporteret om hypoglykæmi efter påbegyndt behandling med JAK-hæmmere, herunder baricitinib, hos patienter, der får medicin for diabetes. Dosisjustering af antidiabetisk medicin kan være nødvendig i tilfælde af hypoglykæmi.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamisk interaktion

Immunsupprimerende lægemidler

Kombination med biologiske DMARDs, biologiske immunmodulatorer eller andre JAK-hæmmere er ikke blevet undersøgt. Ved reumatoid arthritis og juvenil idiopatisk arthritis er anvendelsen af baricitinib sammen med potente immunsupprimerende lægemidler som f.eks. azathioprin, tacrolimus eller ciclosporin begrænset i de kliniske studier, og en risiko for additiv immunsuppression kan ikke udelukkes. Ved atopisk dermatitis og alopecia areata er en kombination med ciclosporin eller andre potente immunsupprimerende lægemidler ikke blevet undersøgt og anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Andre lægemidlers potentiale til at påvirke farmakokinetikken af baricitinib

Transportører

In vitro er baricitinib substrat for organisk anion-transportør (OAT) 3, P-glykoprotein (Pgp), brystcancerresistensprotein (BCRP) og *multidrug and toxic extrusion protein* (MATE) 2-K. I et klinisk farmakologisk studie resulterede dosering af probenecid (en potent OAT3-hæmmer) i omtrent en fordobling af $AUC_{(0-\infty)}$ uden ændring i t_{max} eller C_{max} af baricitinib. Derfor bør den anbefalede dosis af baricitinib hos patienter, der tager potente OAT3-hæmmere som f.eks. probenecid halveres (se pkt. 4.2). Der er ikke udført noget klinisk farmakologisk studie med OAT3-hæmmere med et mindre udtalt hæmningspotentiale. Pro-drugget leflunomid omdannes hurtigt til teriflunomid, der er en svag OAT3-hæmmer, og som derfor kan lede til øget baricitinib-eksponering. Der skal udvises forsigtighed, når leflunomid eller teriflunomid gives samtidig med baricitinib, eftersom der ikke er udført specifikke interaktionsstudier. Samtidig brug af OAT3-hæmmerne ibuprofen og diclofenac kan medføre øget eksponering for baricitinib, men deres potentiale for hæmning af OAT3 er imidlertid svagere sammenlignet med probenecid, og klinisk relevant interaktion forventes derfor ikke. Samtidig administration af baricitinib og ciclosporin (Pgp-/BCRP-hæmmer) eller methotrexat (substrat for flere transportører, herunder OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 og MRP4) resulterede ikke i nogen klinisk relevante effekter på eksponeringen for baricitinib.

CYP-enzym

In vitro er baricitinib et CYP3A4-substrat, selvom under 10 % af dosis metaboliseres via oxidation. I klinisk farmakologiske studier resulterede samtidig administration af baricitinib og ketoconazol (potent CYP3A-hæmmer) ikke i nogen klinisk relevant effekt på baricitinibs farmakokinetik. Samtidig administration af baricitinib og fluconazol (moderat CYP3A-/CYP2C19-/CYP2C9-hæmmer) eller

rifampicin (potent CYP3A-induktor) resulterede ikke i nogen klinisk relevante ændringer i eksponeringen for baricitinib.

Midler til modificering af gastrisk pH

Øgning af gastrisk pH med omeprazol havde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for baricitinib.

Baricitinibs potentiale til at påvirke farmakokinetikken af andre lægemidler

Transportører

In vitro er baricitinib ikke en hæmmer af OAT1, OAT2, OAT3, organisk kation-transportør (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer.

Baricitinib kan være en klinisk relevant hæmmer af OCT1, men der er på nuværende tidspunkt ingen kendte selektive OCT1-substrater, for hvilke klinisk signifikante interaktioner kan forudsiges. I klinisk farmakologiske studier var der ingen klinisk relevante effekter på eksponeringen, når baricitinib blev administreret sammen med digoxin (Pgp-substrat) eller methotrexat (substrat for flere transportører).

CYP-enzym

I klinisk farmakologiske studier resulterede samtidig administration af baricitinib og CYP3A-substraterne simvastatin, ethinylestradiol eller levonorgestrel ikke i nogen klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Dyreforsøg antyder, at behandling med baricitinib har potentiale til at nedsætte fertiliteten hos kvinder, mens de er i behandling, mens der ikke var nogen indvirkning på spermatogenesis hos hanner (se pkt. 5.3).

Graviditet

JAK/STAT-signalvejen er vist at være involveret i celleadhæsion og cellepolaritet, hvilket kan påvirke den tidlige embryonale udvikling. Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af baricitinib til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baricitinib var teratogent hos rotter og kaniner. Dyrestudier indikerer, at baricitinib kan have en skadelig virkning på knogleudviklingen *in utero* ved højere doser.

Baricitinib er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Fertile kvinder skal anvende sikker kontrception under behandlingen og i mindst 1 uge efter afsluttet behandling. Hvis en patient bliver gravid under behandling med baricitinib, skal kvinden og hendes partner informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om baricitinib/metabolitter udskilles i human mælk. Foreliggende farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist, at baricitinib udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko hos nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, og baricitinib bør ikke anvendes under amning. Det skal beslutes, om amning skal ophøre eller om behandling skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Baricitinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved baricitinib er forhøjet LDL-kolesterol (26,0 %), infektioner i øvre luftveje (16,9 %), hovedpine (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) og urinvejsinfektioner (2,9 %). Alvorlig lungebetændelse og alvorlig herpes zoster forekom sjældent hos patienter med reumatoid arthritis.

Bivirkninger i tabelform

Estimat af hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Hyppighederne i tabel 2 er baserede på integrerede data fra kliniske studier med voksne og/eller erfaring efter markedsføring på tværs af indikationerne reumatoid arthritis, atopisk dermatitis og alopecia areata medmindre andet er angivet; hvor der observeres markante forskelle i hyppighederne mellem indikationer, er disse vist i fodnoterne under tabellen.

Tabel 2. Bivirkninger

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner i øvre luftveje	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenteritis Urinvejsinfektioner Pneumoni ^d Folliculitis ^g	
Blod og lymfesystem		Trombocytose > 600 x 10 ⁹ celler/l ^{a,d}	Neutropeni < 1 x 10 ⁹ celler/l ^a
Immunsystemet			Hævelse i ansigtet, Urticaria
Metabolisme og ernæring	Hyperkolesterolæmi ^a		Hypertriglyceridæmi ^a
Nervesystemet		Hovedpine	
Vaskulære sygdomme			Dyb venetrombose ^b
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli ^f
Mave-tarm-kanalen		Kvalme ^d Abdominalsmerter ^d	Divertikulitis
Lever og galdeveje		ALAT ≥ 3 x ULN ^{a,d}	ASAT ≥ 3 x ULN ^{a, c}
Hud og subkutane væv		Udslæt Akne ^c	
Undersøgelser		Forhøjet kreatinkinase >5 x ULN ^{a,c}	Vægtstigning

^a Inkluderer ændringer fundet under monitorering via laboratorieanalyser (se beskrivelse nedenfor).

^b Hyppigheden af herpes zoster og dyb venetrombose er baseret på kliniske studier med reumatoid arthritis.

^c I kliniske forsøg med reumatoid arthritis var hyppigheden af acne og kreatinfosfokinase > 5 x ULN ikke almindelig.

^d I kliniske studier med atopisk dermatitis var hyppigheden af kvalme og ALAT ≥ 3 x ULN ikke almindelig. I kliniske forsøg med alopecia areata var hyppigheden af abdominalsmerter ikke

almindelig. I kliniske forsøg med atopisk dermatitis og alopecia areata var frekvensen af lungebetændelse og trombocytose $> 600 \times 10^9$ celler/l ikke almindelig.

^e I kliniske forsøg med alopecia areata var hyppigheden af ASAT $\geq 3 \times$ ULN almindelig.

^f Hyppigheden af lungeemboli er baseret på kliniske studier med reumatoid arthritis og atopisk dermatitis.

^g Folliculitis blev observeret i kliniske forsøg med alopecia areata. Det var normalt lokaliseret i hovedbundsregionen forbundet med hårgenvækst.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mave-tarm-kanalen

I kliniske studier med reumatoid arthritis hos tidligere ubehandlede patienter var hyppigheden af kvalme over de første 52 uger højere ved behandling med methotrexat og baricitinib i kombination (9,3 %) sammenlignet med methotrexat alene (6,2 %) og baricitinib alene (4,4 %). I de integrerede data fra kliniske studier med reumatoid arthritis, atopisk dermatitis og alopecia areata, var kvalme hyppigst under de første 2 ugers behandling.

Tilfælde af abdominalsmerter var oftest lette, forbigående, ikke associeret med infektion eller inflammation i mave-tarm-kanalen og førte ikke til afbrydelse af behandlingen.

Infektioner

I de integrerede data fra kliniske studier med reumatoid arthritis, atopisk dermatitis og alopecia areata var de fleste infektioner lette til moderate i sværhedsgrad. I undersøgelser, som omfattede begge doser, blev infektioner rapporteret hos 31,0 %, 25,7 % og 26,7 % af patienterne i henholdsvis 4 mg, 2 mg og placebogruppen. I kliniske studier med reumatoid arthritis resulterede kombination med methotrexat i øget hyppighed af infektioner sammenlignet med baricitinib monoterapi. Hyppigheden af herpes zoster var almindelig ved reumatoid arthritis, meget sjælden i atopisk dermatitis og ikke almindelig ved alopecia areata. I kliniske studier med atopisk dermatitis var der færre hudinfektioner, der krævede antibiotikabehandling med baricitinib end med placebo.

Forekomsten af alvorlige infektioner med baricitinib var sammenlignelig med placebo. Forekomsten af alvorlige infektioner forblev stabil under langvarig eksponering. Den samlede incidensrate af alvorlige infektioner i det kliniske udviklingsprogram var 3,2 pr. 100 patientår i reumatoid arthritis, 2,1 i atopisk dermatitis og 0,8 i alopecia areata. Alvorlig lungebetændelse og alvorlig herpes zoster forekom sjældent hos patienter med reumatoid arthritis.

Forhøjede leveraminotransferaser

Man så dosisafhængige stigninger i ALAT og ASAT aktivitet i blodet ved studier, der blev forlænget over uge 16. Stigninger i middel ALAT/ASAT forblev stabile over tid. De fleste tilfælde af forhøjede leveraminotransferaser $\geq 3 \times$ ULN var asymptomatiske og forbigående.

Hos patienter med reumatoid arthritis resulterede kombinationen af baricitinib med potentielt hepatotoksiske lægemidler, såsom methotrexat, i øget hyppighed af disse stigninger.

Stigning i lipidniveauer

I de integrerede data fra kliniske studier med reumatoid arthritis, atopisk dermatitis og alopecia areata var behandling med baricitinib forbundet med dosisafhængige stigninger i lipidparametre, herunder totalcholesterol, LDL-cholesterol og højdensitet lipoprotein (HDL) kolesterol. Der var ingen ændring i LDL/HDL-forholdet. Stigningerne blev observeret over de første 12 uger, og niveauerne forblev herefter stabile ved en højere værdi end ved *baseline*. Dette gjaldt også i det længerevarende forlængelsesstudie i reumatoid arthritis. Gennemsnitlig total og LDL-cholesterol steg frem til uge 52 hos patienter med atopisk dermatitis og alopecia areata. I kliniske studier med reumatoid arthritis var behandling med baricitinib forbundet med dosisafhængige stigninger i triglycerider. Der var ingen stigning i triglyceridniveau i kliniske studier med atopisk dermatitis og alopecia areata.

Som respons på statinbehandling faldt forhøjet LDL-cholesterol til det niveau, der var før behandling.

Kreatinkinase (CK)

Behandling med baricitinib var forbundet med dosisafhængige stigninger i CK. Gennemsnittet af CK var steget ved uge 4 og forblev derefter med en højere værdi end *baseline*. På tværs af indikationerne var de fleste tilfælde af forhøjet CK > 5 x ULN forbigående og krævede ikke seponering af behandlingen.

I kliniske studier var der ingen bekræftede tilfælde af rabdomyolyse.

Neutropeni

Gennemsnitlige neutrofilital faldt efter 4 uger og forblev stabile med en lavere værdi end *baseline* over tid. Der var ingen klar sammenhæng mellem neutropeni og forekomst af alvorlige infektioner. I kliniske studier blev behandlingen dog afbrudt, hvis ANC faldt til < 1 x 10⁹ celler/l.

Trombocytose

Dosisafhængige stigninger i gennemsnitlige trombocytal blev observeret og forblev stabile med en højere værdi end ved *baseline* over tid.

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk arthritis

I alt 220 patienter fra 2 til under 18 år fik en vilkårlig dosis baricitinib i det kliniske studieprogram med juvenil idiopatisk arthritis, hvilket svarede til 326 patientårs eksponering.

Hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med baricitinib i den placebokontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede seponeringsperiode i det kliniske studie med juvenil idiopatisk arthritis (n = 82), forekom hovedpine som en meget almindelig bivirkning (11 %), neutropeni < 1.000 celler/mm³ var en almindelig bivirkning (2,4 %, én patient), og lungeemboli var en almindelig bivirkning (1,2 %, én patient).

Pædiatrisk atopisk dermatitis

Sikkerhedsvurderingen hos børn og unge er baseret på sikkerhedsdataene fra fase III-studiet BREEZE-AD-PEDS, hvor 466 patienter i alderen 2-18 år fik baricitinib. Generelt var sikkerhedsprofilen hos disse patienter sammenlignelig med den, der er observeret i den voksne population. Neutropeni (< 1 x 10⁹ celler/l) var mere almindelig (1,7 %) sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på op til 40 mg og flere doser på op til 20 mg daglig i 10 dage er blevet administreret hos voksne patienter i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. Der blev ikke identificeret nogen specifikke toksiske virkninger. Farmakokinetiske data ved en enkeltdosis på 40 mg hos raske frivillige indikerer, at mere end 90 % af den administrerede dosis kan forventes at være elimineret inden for 24 timer. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for symptomer på bivirkninger. Patienter, der udvikler bivirkninger, skal have relevant behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AF02

Virkningsmekanisme

Baricitinib er en selektiv og reversibel hæmmer af Janus-kinase (JAK) 1 og JAK2. I analyser af de enkelte enzymer hæmmede baricitinib aktiviteten af JAK1, JAK2, tyrosinkinase 2 og JAK3 med IC₅₀-værdier på henholdsvis 5,9, 5,7, 53 og > 400 nM.

Janus-kinaser (JAKs) er enzymer, der transducerer intracellulære signaler fra celleoverfladereceptorer for en række cytokiner og vækstfaktorer, som er involveret i hæmatopoiese, inflammation og immunfunktion. I den intracellulære signalvej fosforylerer og aktiverer JAKs signaltransduktorer og aktivatorer af transskription (STATs), hvilket aktiverer genekspression inde i cellen. Baricitinib modulerer disse signalveje ved delvist at hæmme den enzymatiske aktivitet af JAK1 og JAK2 og dermed reducere fosforyleringen og aktiveringen af STATs.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af IL-6-induceret fosforylering af STAT3

Administration af baricitinib resulterede i en dosisafhængig hæmning af IL-6-induceret fosforylering af STAT3 i helblod fra raske forsøgspersoner med maksimal hæmning 2 timer efter dosering og tilbagevenden til nær *baseline*-niveau i løbet af 24 timer.

Immunoglobuliner

De gennemsnitlige serumværdier af IgG, IgM og IgA faldt frem til 12 uger efter opstart og forblev stabile ved en værdi lavere end *baseline*-værdi frem til mindst uge 104. Hos de fleste patienter lå immunoglobulin-værdierne fortsat inden for det normale referenceinterval.

Lymfocytter

Det gennemsnitlige absolutte lymfocytstal steg frem til 1 uge efter opstart, var vendt tilbage til *baseline*-niveau ved uge 24 og forblev stabilt frem til mindst uge 104. Hos de fleste patienter lå lymfocyttalet fortsat inden for det normale referenceinterval.

C-reaktivt protein

Hos patienter med reumatoid arthritis blev der observeret fald i serumniveauet af C-reaktivt protein (CRP) så tidligt som 1 uge efter opstart, og det blev opretholdt gennem hele doseringsperioden.

Kreatinin

Ved kliniske studier inducerede baricitinib en gennemsnitlig stigning i serum-kreatinin på 3,8 µmol/l efter 2 ugers behandling, og stigningen forblev herefter stabil. Dette kan skyldes, at baricitinib hæmmer udskillelsen af kreatinin i de renale tubuli. Derfor kan estimer for den glomerulære filtrationshastighed baseret på serum-kreatinin være lettere reducerede uden en reel forringelse af nyrefunktionen eller forekomst af renale bivirkninger. Ved alopecia areata fortsatte den gennemsnitlige serumkreatinin med at stige frem til uge 52. Ved atopisk dermatitis og alopecia areata var baricitinib associeret med et fald i cystatin C (også brugt til at bestemme glomerulær filtrationsrate) ved uge 4, med intet yderligere fald derefter.

In vitro hudmodeller

Ved behandling med proinflammatoriske cytokiner (dvs. IL-4, IL-3, IL-31) i en human *in vitro* hudmodel, reducerede baricitinib ekspresion af epidermal keratinocyt pSTAT3, og øgede ekspresion af filaggrin, som er et protein der spiller en rolle i hudbarrierefunktioner og i patogenesen for atopisk dermatitis.

Vaccinationsstudie

Baricitinibs påvirkning af det humorale respons på inaktiverede vacciner blev evalueret hos 106 reumatoid arthritis patienter i stabil behandling med baricitinib 2 eller 4 mg. Patienterne fik inaktiveret pneumokok- eller tetanusvaccine. Størstedelen af disse patienter (n = 94) blev samtidig behandlet med methotrexat. For totalpopulationen resulterede pneumokokvaccination i tilfredsstillende IgG-immunresponser hos 68 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) af patienterne. 43,1 % (95 % CI: 34 %, 52,8 %) af patienterne opnåede tilfredsstillende IgG-immunresponser på tetanusvaccination.

Klinisk virkning

Reumatoid arthritis

Virksomheden og sikkerheden af baricitinib én gang dagligt blev vurderet i 4 randomiserede, dobbeltblindede fase 3-multicenterstudier hos voksne patienter med moderat til svær aktiv reumatoid arthritis diagnosticeret i henhold til ACR/EULAR 2010-kriterierne (tabel 3). Tilstedeværelse af mindst 6 ømme og 6 hævede led ved *baseline* var påkrævet. Alle patienter, der gennemførte disse studier, var egnede til at blive inkluderet i et længerevarende forlængelsesstudie med op til yderligere 7 års behandling.

Tabel 3. Oversigt over kliniske studier

Studiets navn (Varighed)	Population (Antal)	Behandlingsarme	Oversigt over mål for nøgleresultater
RA-BEGIN (52 uger)	MTX-naïve ¹ (584)	• Baricitinib 4 mg daglig • Baricitinib 4 mg daglig + MTX • MTX	• Primært endepunkt: ACR20 ved uge 24 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Radiologisk progression (mTSS) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI)
RA-BEAM (52 uger)	MTX-IR ² (1.305)	• Baricitinib 4 mg daglig • Adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge • Placebo Alle patienter på baggrunds-MTX	• Primært endepunkt: ACR20 ved uge 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Radiologisk progression (mTSS) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI) • Morgenstivhed i og omkring led
RA-BUILD (24 uger)	cDMARD-IR ³ (684)	• Baricitinib 4 mg daglig • Baricitinib 2 mg daglig • Placebo På baggrunds-cDMARDs⁵, hvis på stabil cDMARD ved indtrædelse i studie	• Primært endepunkt: ACR20 ved uge 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI) • Radiologisk progression (mTSS) • Morgenstivhed i og omkring led
RA-BEACON (24 uger)	TNF-IR ⁴ (527)	• Baricitinib 4 mg daglig • Baricitinib 2 mg daglig • Placebo På baggrunds-cDMARDs⁵	• Primært endepunkt: ACR20 ved uge 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Lav sygdomsaktivitet og remission (SDAI)

Forkortelser: IR = utilstrækkelig respondent; QD = én gang dagligt, Q2W = én gang hver anden uge, s.c. = subkutan, ACR = *American College of Rheumatology*, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, mTSS = *modified Total Sharp Score*.

¹Patienter, der havde fået mindre end 3 doser methotrexat (MTX) og ikke tidligere var blevet behandlet med andre konventionelle eller biologiske DMARDs.

²Patienter, der havde et utilstrækkeligt respons på MTX (+/- andre cDMARDs) og ikke tidligere havde fået behandling med biologisk medicin.

³Patienter, der havde et utilstrækkeligt respons på eller ikke tålte ≥ 1 cDMARD og ikke tidligere havde fået behandling med biologisk medicin.

⁴Patienter, der havde et utilstrækkeligt respons på eller ikke tålte ≥ 1 bDMARD, herunder mindst én TNF-hæmmer.

⁵De hyppigste samtidigt administrerede cDMARDs omfattede MTX, hydroxychloroquin, leflunomid og sulfasalazin.

Klinisk respons

I alle studier havde de patienter, der blev behandlet med baricitinib 4 mg én gang dagligt, statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responser ved uge 12 sammenlignet med placebo, methotrexat (MTX) eller adalimumab (tabel 4). Tiden til indtrædelse af virkning var kort på tværs af målene med signifikant bedre responser set så tidligt som i uge 1. Der blev observeret stabile responsrater, og ACR20-/50-/70-responserne blev opretholdt i mindst 2 år, herunder i det længerevarende forlængelsesstudie.

Behandling med baricitinib 4 mg alene eller i kombination med cDMARDs resulterede i signifikante forbedringer i alle individuelle ACR-komponenter, herunder antal ømme og hævede led, patientens og lægens samlede vurderinger, HAQ-DI, smertevurdering og CRP, sammenlignet med placebo, MTX eller adalimumab.

Der blev ikke observeret nogen relevante forskelle i effekt og sikkerhed i undergrupper defineret ud fra type af samtidig DMARD anvendt i kombination med baricitinib.

Remission og lav sygdomsaktivitet

En statistisk signifikant større andel patienter behandlet med baricitinib 4 mg sammenlignet med placebo eller MTX havde opnået remission ($\text{SDAI} \leq 3,3$ og $\text{CDAI} \leq 2,8$), eller lav sygdomsaktivitet eller remission (DAS28-ESR eller $\text{DAS28-hsCRP} \leq 3,2$ og DAS28-ESR eller $\text{DAS28-hsCRP} < 2,6$), ved uge 12 og 24 (tabel 4).

Der blev observeret højere remissionsrater sammenlignet med placebo så tidligt som i uge 4. Raterne for remission og lav sygdomsaktivitet blev opretholdt i mindst 2 år. Data fra det længerevarende forlængelsesstudie op til 6 års opfølgning indikerer vedvarende lav sygdomsaktivitet/remissionsrate.

Tabel 4. Respons, remission og fysisk funktion

Studie	RA-BEGIN MTX-naïve patienter			RA-BEAM MTX-IR patienter			RA-BUILD cDMARD-IR patienter			RA-BEACON TNF-IR patienter		
Behandlings-gruppe	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Uge 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Uge 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Uge 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50:												
Uge 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Uge 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Uge 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
Uge 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Uge 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Uge 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Uge 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***††	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Uge 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Uge 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Uge 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Uge 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Uge 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Uge 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Uge 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Uge 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI – mindste klinisk relevante forskel (fald i HAQ-DI-scoren på ≥ 0,30):												
Uge 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Uge 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Uge 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Note: Andelen af responderende på hvert tidspunkt var baseret på det antal personer, der til at starte med var randomiseret til behandling (N). Patienter, der fik seponeret behandlingen eller fik nødbehandling, blev herefter anset for at være ikke-responderende.

Forkortelser: ADA = adalimumab, BARI = baricitinib, IR = utilstrækkelig respondent, MTX = methotrexat, PBO = placebo

*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX for studie RA-BEGIN).

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

Radiologisk respons

Effekten af baricitinib på progression af strukturel ledsade blev evalueret radiologisk i RA-BEGIN-, RA-BEAM- og RA-BUILD-studierne og bestemt ved brug af *modified Total Sharp Score* (mTSS) og dets komponenter, erosionsscore og score for afsmalnet ledspalte.

Behandling med baricitinib 4 mg resulterede i en statistisk signifikant hæmning af progression af strukturel ledsade (tabel 5). Analyser af scorer for erosion og afsmalnet ledspalte stemte overens med

de samlede scorer. Andelen af patienter uden radiologisk progression (mTSS-ændring ≤ 0) var signifikant højere med baricitinib 4 mg sammenlignet med placebo ved uge 24 og 52.

Tabel 5. Radiologiske forandringer

Studie	RA-BEGIN MTX-naïve patienter			RA-BEAM MTX-IR patienter			RA-BUILD cDMARD-IR patienter		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modified Total Sharp Score – gennemsnitlig ændring i forhold til baseline:									
Uge 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Uge 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Andel af patienter uden radiologisk progression^b:									
Uge 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Uge 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Forkortelser: ADA = adalimumab, BARI = baricitinib, IR = utilstrækkelig respondent,

MTX = methotrexat, PBO = placebo

^aPlacebo-data ved uge 52 udledt ved brug af lineær ekstrapolation

^bIngen progression defineret som mTSS-ændring ≤ 0

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX for studie RA-BEGIN)

Respons i fysisk funktion og helbredsrelaterede resultater

Behandling med baricitinib 4 mg alene eller i kombination med cDMARDs resulterede i en signifikant forbedring i fysisk funktion (HAQ-DI) og smerte (0-100 visuel analog skala) sammenlignet med alle komparatorer (placebo, MTX, adalimumab). Der blev set forbedring så tidligt som i uge 1, og i studierne RA-BEGIN og RA-BEAM blev denne opretholdt frem til uge 52.

I RA-BEAM og RA-BUILD resulterede behandling med baricitinib 4 mg i en signifikant reduktion af den gennemsnitlige varighed og sværhedsgrad af morgenstivhed i og omkring led sammenlignet med placebo og adalimumab vurderet ud fra patienternes daglige rapporter i elektroniske dagbøger.

I alle studier rapporterede de patienter, der blev behandlet med baricitinib, forbedringer i patientrapporteret livskvalitet målt ved *Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score* og træthed målt ved *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) Scale*.

Baricitinib 4 mg vs. 2 mg

Forskellen i effekt mellem doserne på 4 mg og 2 mg var mest udtalt hos bDMARD-utilstrækkelig respondent (IR)-populationen (RA-BEACON), hvor der i uge 24 blev påvist statistisk signifikante forbedringer i ACR-komponenterne antal hævede led, antal ømme led og ESR for baricitinib 4 mg sammenlignet med placebo, men ikke for baricitinib 2 mg sammenlignet med placebo. Derudover indtrådte virkningen hurtigere, og størrelsen af effekt var generelt højere i 4 mg dosis-gruppen sammenlignet med 2 mg dosis-gruppen for både studie RA-BEACON og RA-BUILD.

I et længerevarende forlængelsesstudie blev de patienter fra RA-BEAM, RA-BUILD og RA-BEACON, der opnåede vedvarende lav sygdomsaktivitet eller remission (CDAI ≤ 10) efter mindst 15 måneders behandling med baricitinib 4 mg én gang dagligt, randomiseret på ny i forholdet 1:1 på dobbeltblindet vis til at fortsætte med 4 mg én gang dagligt eller få reduceret dosis til 2 mg én gang dagligt. Størstedelen af patienterne opretholdt lav sygdomsaktivitet eller remission baseret på CDAI-scoren:

- Ved uge 12: 451/498 (91 %), der fortsatte med 4 mg, vs. 405/498 (81 %), som fik reduceret dosis til 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Ved uge 24: 434/498 (87 %), der fortsatte med 4 mg, vs. 372/498 (75 %), som fik reduceret dosis til 2 mg ($\leq 0,001$)

- Ved uge 48: 400/498 (80 %), der fortsatte med 4 mg, vs. 343/498 (69 %), som fik reduceret dosis til 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Ved uge 96: 347/494 (70 %), der fortsatte med 4 mg, vs. 297/496 (60 %), som fik reduceret dosis til 2 mg ($p \leq 0,001$)

Størstedelen af de patienter, der mistede deres status med lav sygdomsaktivitet eller remission efter dosisreduktion, kunne genvinde sygdomskontrol, efter at dosis igen var sat op til 4 mg.

Voksne med atopisk dermatitis

Virkningen og sikkerheden af baricitinib som monoterapi eller i kombination med topikale kortikosteroider (TCS), blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, 16 ugers fase 3-studier (BREEZE-AD1, -AD2 og AD7). Studierne inkluderede 1.568 patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som blev defineret ved en score på skalaen *Investigator's Global Assessment* (IGA) ≥ 3 , en score på *Eczema Area and Severity Index* (EASI) ≥ 16 , og involvering ≥ 10 % af legemsoverfladen. Egnede patienter var over 18 år og havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på eller intolerance overfor topikale lægemidler. Patienterne kunne få nødbehandling (som inkluderede topikal- eller systemisk behandling), hvorefter de blev betragtet som ikke-responder. I studiet BREEZE-AD7 fik alle patienterne ved *baseline* samtidig topikal behandling med kortikosteroider og patienterne kunne anvende topikale calcineurin-hæmmere. Alle patienter, der gennemførte disse studier, var egnede til at blive inkluderet i et længerevarende forlængelsesstudie (BREEZE-AD3) med op til 4 års fortsat behandling.

Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-studie (BREEZE-AD4) evaluerede baricitinibs virkning i kombination med topikale kortikosteroider over 52 uger hos 463 patienter med moderat til svær atopisk dermatitis med manglende effekt af-, intolerans over for- eller en kontraindikation til oral behandling med ciclosporin.

Karakteristika ved baseline

I placebokontrollerede fase-3 studier (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 og -AD4), på tværs af alle behandlingsgrupper, var 37 % kvinder, 63,5 % kaukasere, 31 % asiater og 0,6 % sorte og gennemsnitsalderen var 35,6 år. I disse studier, havde 42 % til 51 % af patienterne en *baseline* IGA-score på 4 (svær atopisk dermatitis), og 54 % til 79 % af patienterne havde tidligere fået systemisk behandling for atopisk dermatitis. *Baseline*-gennemsnit for EASI-score var fra 29,6 til 33,5, det ugentlige *baseline*-gennemsnit for *Numerical Rating Scale* (NRS) for kløe var fra 6,5 til 7,1, *baseline*-gennemsnit for *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) var fra 13,6 til 14,9, *baseline*-gennemsnit for *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) total-score var fra 10,9 til 12,1.

Klinisk respons

16-ugers monoterapi studier (BREEZE-AD1, -AD2) og TCS kombinationsstudiet (BREEZE-AD7)

En signifikant større andel af patienterne randomiseret til baricitinib 4 mg opnåede ved uge 16 et IGA respons på 0 eller 1 (primært udfald), EASI75, eller en forbedring i NRS for kløe ≥ 4 point sammenlignet med placebo (tabel 6). Figur 1 viser procentvis gennemsnitsændring i EASI fra *baseline* over de første 16 uger.

En signifikant større andel af patienterne randomiseret til baricitinib 4 mg opnåede en forbedring i NRS for kløe ≥ 4 -point sammenlignet med placebo (indenfor den første uges behandling for BREEZE-AD1 og -AD2, og så tidligt som ved uge 2 for BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Behandlingsvirkninger i subgrupper (vægt, alder, køn, race, sygdommens sværhedsgrad og tidligere behandling, herunder immunsupprimerende lægemidler) stemte overens med resultaterne i den samlede studiepopulation.

Tabel 6. Baricitinibs virkning ved uge 16 (FAS^a)

Studie	Monoterapi						TCS kombination		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlingsgruppe	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 or 1, % respondenter ^{b,c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % respondenter ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
NRS for kløe (≥ 4 point forbedring), % respondenter ^{c,d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

*Statistisk signifikant vs placebo uden justering for multiplicitet; ** statistisk signifikant vs placebo med justering for multiplicitet.

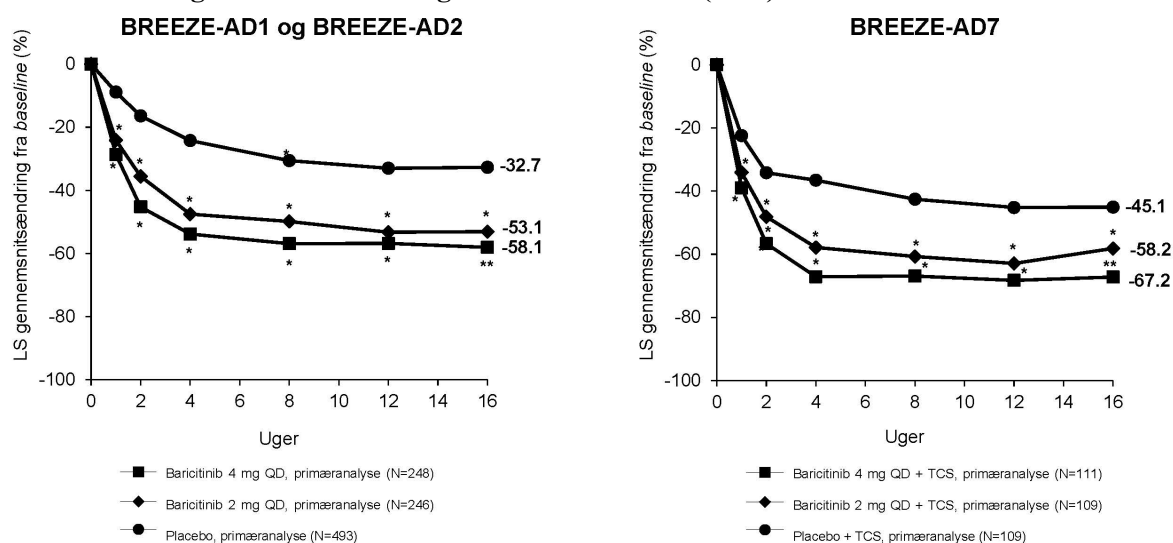
^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) omfattende alle randomiserede patienter.

^b Respondent blev defineret som en patient med IGA 0 eller 1 (“clear” eller “almost clear”) med en reduktion på ≥2 point på en 0-4 IGA skala.

^c Ikke-responder imputation: Patienter som fik nødbehandling eller med manglende data blev betragtet som ikke-responder.

^d Resultater vist i en undergruppe af patienter egnede til vurdering (patienter med NRS for kløe ≥ 4 ved *baseline*).

Figur 1. Procentvis gennemsnitsændring i EASI fra *baseline* (FAS)^a



LS = *Least squares*; *Statistisk signifikant vs placebo uden justering for multiplicitet; ** statistisk signifikant vs placebo med justering for multiplicitet.

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) omfattende alle randomiserede patienter. Data, som er indsamlet efter nødbehandling eller efter permanent seponering af lægemiddel, blev betragtet som manglende. Gennemsnitlige LS er analyseret ud fra *Mixed Model with Repeated Measures* (MMRM).

Opretholdelse af respons

Til evaluering af opretholdelse af behandlingsrespons, blev 1.398 personer i behandling med baricitinib over 16 uger i BREEZE-AD1 (n = 566), BREEZE-AD2 (n = 540) og BREEZE-AD7 (n = 292) vurderet egnede til at blive inkluderet i et længerevarende forlængelsesstudie (BREEZE-AD3). Data er tilgængelige for op til fire års (216 ugers) kumulativ behandling. Vedvarende

behandlingsrespons blev observeret hos patienter med et mindsterespons (IGA 0, 1 or 2) efter initiering af baricitinib.

Dosisnedtrapning

I det længerevarende forlængelsesstudie BREEZE-AD3, blev patienter, som havde helt glat hud, næsten helt glat hud eller kun let sygdom (dvs. IGA 0, 1 eller 2) ved baricitinib 4 mg én gang dagligt, randomiseret igen i uge 52 til at fortsætte med enten 4 mg én gang dagligt eller reducere dosis til 2 mg én gang dagligt. Blandt patienter, som reducerede dosis til 2 mg, havde 37 % et IGA 0, 1 eller 2 respons, og 52 % havde et EASI75-respons i uge 200. 47 % af patienterne i denne gruppe havde en NRS ≥ 4 point forbedring for kløe i uge 52, og 40 % havde denne forbedring i uge 68. Andelen af patienter med tilbagefald (IGA ≥ 3) var lavere i undergruppen af patienter med helt glat eller næsten helt glat hud (IGA 0 eller 1) ved starten af dosisreduktionen. For de patienter, som oplevede et tilbagefald (IGA ≥ 3) efter dosisreduktion, genvalgte størstedelen sygdomskontrollen ved genbehandling med baricitinib 4 mg.

Livskvalitet/patient-rapporterede resultater ved atopisk dermatitis

Både i monoterapistudierne (BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2) og i TCS kombinationsstudiet (BREEZE-AD7), forbedrede baricitinib 4 mg signifikant patient-rapporterede resultater, herunder NRS for kløe, søvn (ADSS), hudsmerte (*skin pain* NRS), livskvalitet (DLQI) og symptomer på angst og depression (HADS), som ikke var korrigeret for multiplicitet ved uge 16 sammenlignet med placebo (se tabel 7).

Tabel 7. Livskvalitet/patient-rapporterede resultater for baricitinib som monoterapi og baricitinib i kombination med TCS ved uge 16 (FAS)^a

Studie	Monoterapi						Kombination med TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlings-gruppe	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
n	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS punkt 2, ≥ 2 -point forbedring, % respondenter ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Ændring i NRS for hudsmerte, gennemsnit(SE) ^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)
Ændring i DLQI, gennemsnit(SE) ^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)
Ændring i HADS, gennemsnit(SE) ^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

*Statistisk signifikant vs placebo uden justering for multiplicitet; ** statistisk signifikant vs placebo med justering for multiplicitet.

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) omfattende alle randomiserede patienter.

^b Resultater vist som gennemsnitlig ændring i LS i forhold til *baseline* (SE). Data, som er indsamlet efter nødbehandling eller efter permanent seponering af lægemiddel, blev betragtet som manglende. Gennemsnitlig LS er analyseret ud fra *Mixed Model with Repeated Measures* (MMRM).

^c ADSS punkt 2: Antal natteopvågninger som følge af kløe.

^d Ikke-responder imputation: patienter som fik nødbehandling eller med manglende data blev betragtet som ikke-responder. Resultater vist i en undergruppe af patienter egnede til vurdering (patienter med ADSS punkt 2 ≥ 2 ved *baseline*).

Klinisk respons i patienter med erfaring med- eller en kontraindikation til behandling med ciclosporin (BREEZE-AD4 studie)

Ialt blev 463 patienter inkluderet, enten med manglende effekt af (n = 173), eller med intolerance over for (n = 75), eller med en kontraindikation (n = 126) for oral ciclosporin. Det primære endepunkt var andelen af patienter som opnåede EASI75 ved uge 16. Det primære og nogle af de vigtigste sekundære endepunkter ved uge 16 er sammenfattet i tabel 8.

Tabel 8. Baricitinibs effekt i kombination med TCS^a ved uge 16 i BREEZE-AD4 (FAS)^b

Studie	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
n	93	185	92
EASI75, % respondenter ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 eller 1, % respondenter ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
NRS for kløe (≥ 4 point forbedring), % respondenter ^{c,f}	8,2	22,9**	38,2**
Ændring i DLQI gennemsnitlig (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

*Statistisk signifikant vs placebo uden justering for multiplicitet; ** statistisk signifikant vs placebo med justering for multiplicitet.

^a Alle patienter fik samtidig topikal behandling med kortikosteroider og patienter kunne anvende topikale calcineurin-hæmmere.

^b Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) omfattende alle randomiserede patienter.

^c Ikke-respoderter imputation: Patienter som fik nødbehandling eller med manglende data blev betragtet som ikke-respoderter.

^d Data, som er indsamlet efter nødbehandling eller efter permanent seponering af lægemiddel, blev betragtet som manglende. Gennemsnitlig LS er analyseret ud fra *Mixed Model with Repeated Measures* (MMRM).

^e Respondent blev defineret som en patient med IGA 0 eller 1 (“clear” eller “almost clear”) med en reduktion på ≥ 2 point på en 0-4 IGA skala.

^f Resultaterne er vist som en undergruppe af patienter som kunne vurderes (patienter med NRS for kløe ≥ 4 ved *baseline*).

Alopecia areata

Effekten og sikkerheden af baricitinib én gang dagligt blev vurderet i et adaptivt fase II/III-studie (BRAVE-AA1) og et fase III-studie (BRAVE-AA2). Fase III-delen af BRAVE AA1-studiet og fase III BRAVE AA2-studiet var randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, 36 ugers studier med forlængelsesfaser på op til 200 uger. I begge fase III-studier blev patienterne randomiseret til placebo, 2 mg eller 4 mg baricitinib i forholdet 2:2:3. Kvalificerede patienter var voksne mellem 18 år og 60 år for mandlige patienter og mellem 18 år og 70 år for kvindelige patienter med en aktuell episode på mere end 6 måneder med svær alopecia areata (hårtab omfattende ≥ 50 % af hårbunden). Patienter med en aktuell episode på mere end 8 år var ikke kvalificerede, medmindre episoder med genvækst var blevet observeret på de berørte områder af hårbunden i løbet af de sidste 8 år. De eneste tilladte samtidige administrerede alopecia areata behandlinger var finasterid (eller andre 5 alfa-reduktasehæmmere), oral eller topikal minoxidil og bimatoprost oftalmisk opløsning til øjenvipper, hvis i en stabil dosis ved studiestart.

Begge studier anvendte som primært effektmål, andelen af forsøgspersoner, der opnåede en SALT-score (Severity of Alopecia Tool) på ≤ 20 (80 % eller mere hårbundsdekning med hår) ved uge 36. Derudover evaluerede begge studier klinikerens vurdering af tab af bryn etc. tab ved hjælp af en 4-punkts skala (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Baseline karakteristika

Fase III-delen af BRAVE AA1-studiet og fase III BRAVE AA2-studiet omfattede 1.200 voksne patienter. På tværs af alle behandlingsgrupper var gennemsnitsalderen 37,5 år, 61 % af patienterne var kvinder. Den gennemsnitlige varighed af alopecia areata fra debut og den gennemsnitlige varighed af den aktuelle episode med hårtab var henholdsvis 12,2 og 3,9 år. Median SALT-score på tværs af studierne var 96 (dette svarer til 96 % hårtab i hårbunden), og ca. 44 % af patienterne blev rapporteret som alopecia universalis. På tværs af studierne havde 69 % af patienterne signifikant eller fuldstændigt øjenbrynshårtab ved baseline, og 58 % havde signifikant eller fuldstændigt øjenvippehårtab, som målt ved ClinRO Measures for øjenbryns- og øjenvipperscore på 2 eller 3. Ca. 90 % af patienterne havde fået mindst én behandling for alopecia areata på et tidspunkt, før inklusion i studierne, og 50 % mindst én systemisk immunsuppressiv. Brugen af godkendte samtidige administrerede alopecia areata-behandlinger blev rapporteret af kun 4,3 % af patienterne under undersøgelserne.

Klinisk respons

I begge studier opnåede en signifikant større andel af patienter randomiseret til baricitinib 4 mg én gang dagligt et SALT ≤ 20 i uge 36 sammenlignet med placebo, startende så tidligt som uge 8 i studie BRAVE AA1 og uge 12 i studie BRAVE AA2. Tilsvarende effekt blev set på tværs af de fleste af de sekundære endepunkter (tabel 9). Figur 2 viser andelen af patienter, der opnår SALT ≤ 20 op til uge 36.

Behandlingseffekter i undergrupper (køn, alder, vægt, eGFR, race, geografisk region, sygdoms sværhedsgrad, nuværende varighed af alopecia areata episode) var i overensstemmelse med resultaterne i den samlede undersøgelsespopulation i uge 36.

Tabel 9. Effekt af baricitinib til og med uge 36 for samlede studier (samlet uge 36 Effektpopulation^a)

	BRAVE-AA1 (fase III del af et fase II/III studie) og BRAVE-AA2 (fase III studie) samlet data*		
	Placebo n = 345	Baricitinib 2 mg n = 340	Baricitinib 4 mg n = 515
SALT ≤ 20 ved uge 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 ved uge 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO Measure for øjenbrynshårtab på 0 eller 1 i uge 36 med en	3,8 %	15,8 %	33,0 %**

forbedring på ≥ 2 point fra baseline ^b			
ClinRO Measure for øjenvippehårtab på 0 eller 1 i uge 36 med en forbedring på ≥ 2 point fra baseline ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Ændring i Skindex-16 tilpasset til alopecia areata følelsesdomæne, gennemsnit (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Ændring i Skindex-16 tilpasset til alopecia areata funktionsdomæne, gennemsnit (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = kliniker-rapporteret resultat; SE = standard error

^a Samlet uge 36-effektivitetspopulation: Alle patienter, der er inkluderet i fase III-delen af BRAVE AA1 studiet og i BRAVE AA2 studiet.

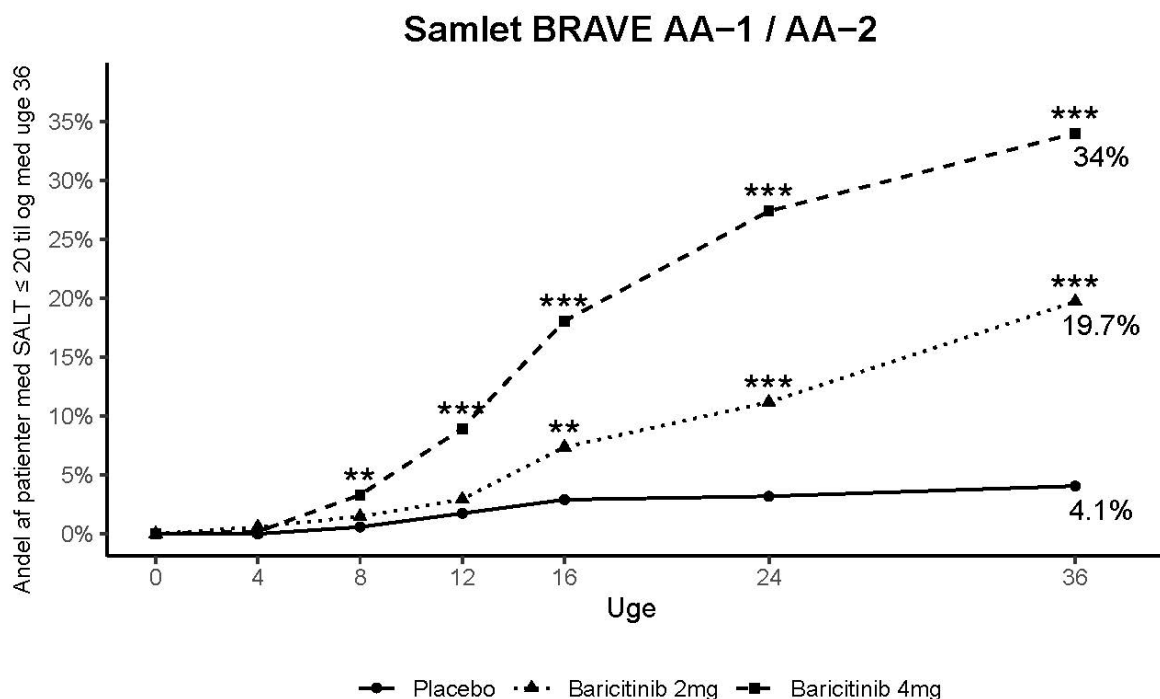
* Resultaterne af de samlede analyser er i overensstemmelse med de enkelte studiers resultater.

** Statistisk signifikant med justering for multiplicitet i det grafiske testskema inden for hver enkelt studie.

^b Patienter med ClinRO Measure for øjenbrynshårtabsscore på ≥ 2 ved baseline: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Patienter med ClinRO Measure for øjenvippehårtabsscore på ≥ 2 ved baseline: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Begge ClinRO Measures bruger en 4-punkts responsskala, der spænder fra 0, der angiver intet hårtab til 3, der indikerer, at der ikke er synlige øjenbryn/øjenvipper.

^c Populationsstørrelse for analyse af Skindex-16 tilpasset til alopecia areata ved uge 36 er n = 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Figur 2: Andel af patienter med SALT ≤ 20 til og med uge 36



** p-værdi for baricitinib versus placebo $\leq 0,01$; ***p-værdi for baricitinib versus placebo $\leq 0,001$.

Effekt frem til uge 52

Andelen af patienter behandlet med baricitinib, der opnåede et SALT ≤ 20 , fortsatte med at stige efter uge 36 og nåede 39,0 % af patienterne på baricitinib 4 mg ved uge 52. Resultaterne for baseline sygdomssværhedsgrads og episodevarigheds subpopulationerne ved uge 52 var i overensstemmelse med de observeret ved uge 36 og med resultaterne i den samlede studiepopulation.

Dosis nedtrapning delundersøgelse

I studiet BRAVE AA2 blev patienter, der havde fået baricitinib 4 mg én gang dagligt siden den indledende randomisering og opnåede SALT ≤ 20 ved uge 52, re-randomiseret på en dobbeltblind måde til at fortsætte med 4 mg én gang dagligt eller reducere dosis til 2 mg én gang dagligt. Resultaterne viste, at 96 % af de patienter, der forblev på baricitinib 4 mg, og 74 % af de patienter, der blev re-randomiseret til baricitinib 2 mg, bevarede deres respons ved uge 76.

Juvenil idiopatisk arthritis

Det kliniske udviklingsprogram for juvenil idiopatisk arthritis med baricitinib bestod af ét afsluttet pivotalt fase III-studie (JUVE-BASIS) og ét igangværende langsigtet åbent sikkerhedsforlængelsesstudie (JUVE-X).

JUVE-BASIS var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret seponeringsstudie (DBW) på op til 44 uger for at vurdere effekten af og sikkerheden ved baricitinib administreret én gang dagligt til patienter fra 2 år til under 18 år med juvenil idiopatisk arthritis, som havde haft et utilstrækkeligt respons på eller intolerance overfor behandling med mindst 1 syntetisk konventionel eller biologisk DMARD. Dette omfattede patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis (reumafaktor-positiv eller reumafaktor-negativ), juvenil idiopatisk arthritis af udvidet oligoartikulær type, enthesitis-relateret juvenil idiopatisk arthritis og juvenil psoriasisarthritis som defineret ved kriterierne fra International League of Associations for Rheumatology (ILAR). Patienter, som deltog i JUVE-BASIS, var egnede til inklusion i studiet JUVE-X.

I JUVE-BASIS fik patienterne ikke-blindet baricitinib én gang dagligt i ca. 12 uger fra baseline. Patienter i alderen 2 til under 9 år fik 2 mg dagligt, og patienter i alderen 9 til under 18 år fik 4 mg dagligt for at opnå en eksponering svarende til 4 mg hos voksne. Ved uge 12 blev behandlingsrespons (baseret på PedACR30-kriterierne) gennemgået for hver patient. Patienter, som opnåede mindst PedACR30-respons, blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få placebo eller forblive på samme baricitinib-dosis i den 32 uger lange dobbeltblindede, placebokontrollerede fase. Patienter, som ikke opnåede PedACR30-respons, fik mulighed for at blive inkluderet i JUVE-X.

Det primære effektrelaterede endepunkt i JUVE-BASIS var tid til opblussen af sygdommen fra starten af DBW-perioden til slutningen af DBW-perioden.

Karakteristika ved baseline

I alt 220 patienter blev inkluderet i JUVE-BASIS. Af disse var 163 (74,4 %) patienter egnede til at blive randomiseret til DBW-perioden til enten baricitinib (n = 82) eller placebo (n = 81). Der var 144 patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, 16 patienter med juvenil idiopatisk arthritis af udvidet oligoartikulær type, 50 patienter med enthesitis-relateret juvenil idiopatisk arthritis og 10 patienter med juvenil psoriasisarthritis.

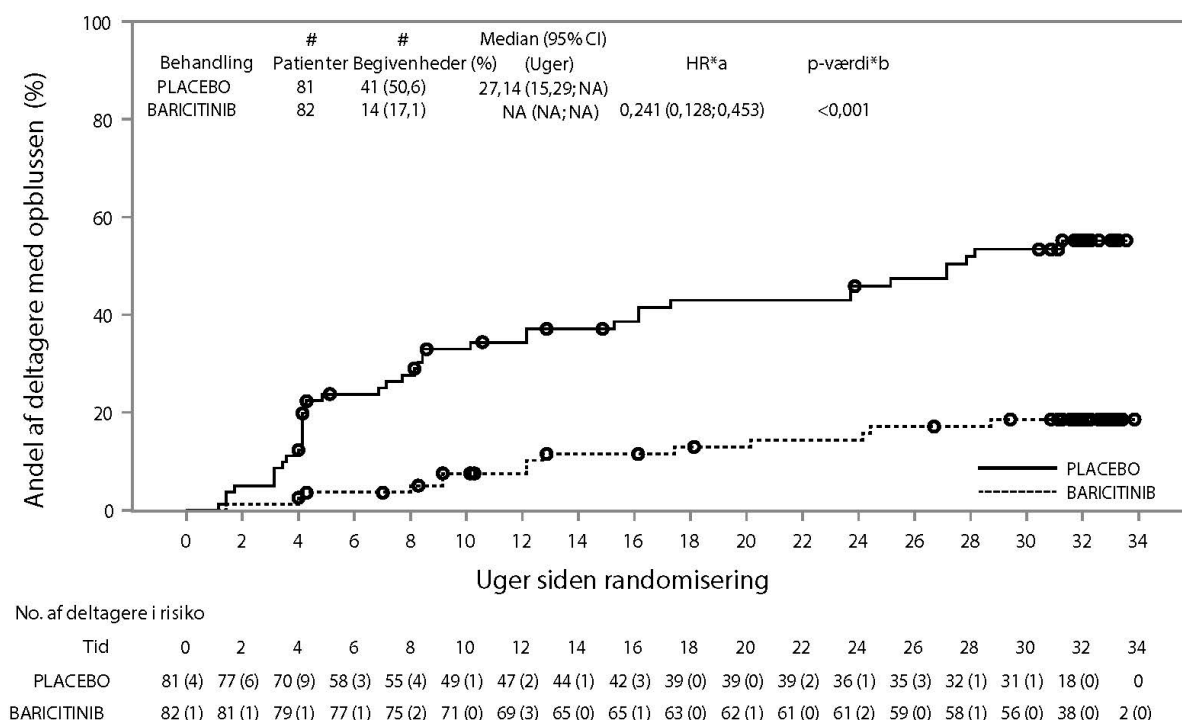
I JUVE-BASIS var gennemsnitsalderen 13 år (standardafvigelse 3,0), og 69,1 % var piger. Antal patienter i hver aldersgruppe var følgende: 2 til < 6 år: n = 6; 6 til < 9 år: n = 9; 9 til < 12 år: n = 30; og 12 til < 18 år: n = 175 .

Gennemsnittiden, der blev rapporteret af alle patienter i studiet siden diagnosen på juvenil idiopatisk arthritis, var 4 år. Brugen af samtidige behandlinger var den samme i alle behandlingsgrupper i DBW-perioden (de mest almindelige samtidige csDMARDs var MTX, sulfasalazin og leflunomid). I alt 127 (57,7 %) patienter fik MTX ved baseline.

Klinisk respons

I JUVE-BASIS havde gruppen af patienter behandlet med baricitinib signifikant længere tid til opblussen af sygdommen sammenlignet med dem, der fik placebo (figur 3). Derudover opnåede flere patienter, som blev behandlet med baricitinib, en PedACR-værdi på 30/50/70/90/100 i DBW-perioden sammenlignet med placebo.

Figur 3. Tid til opblussen af sygdommen i DBW-perioden



CI = konfidensinterval; HR = hazard ratio; NA = ikke relevant; No. = antal

*a HR - stratificeret i henhold til kategorier af juvenil idiopatisk arthritis (polyartikulær og udvidet oligoartikulær kontra enthesitis-relateret arthritis og juvenil psoriasisarthritis).

*b P-værdi er fra en logrank-test stratificeret i henhold til kategorier af juvenil idiopatisk arthritis (polyartikulær og udvidet oligoartikulær kontra enthesitis-relateret arthritis og juvenil psoriasisarthritis).

Resultaterne for tid til opblussen af sygdommen og PedACR-score var generelt konsistente for alle undertyper af juvenil idiopatisk arthritis og baggrundskarakteristika (herunder alder, geografi, vægt, tidligere brug af biologisk lægemiddel, samtidig brug af MTX eller kortikosteroider) og var konsistente med dem for den samlede forsøgspopulation.

Pædiatrisk atopisk dermatitis

Virkningen og sikkerheden af baricitinib i kombination med TCS blev vurderet i et enkelt randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 16-ugers fase III-studie (BREEZE-AD-PEDS). Studiet omfattede 483 patienter med moderat til svær atopisk dermatitis defineret ved en IGA-score ≥ 3 , en EASI-score ≥ 16 og en BSA-involvering på ≥ 10 %. Egnede patienter var i aldersgruppen 2 til under 18 år og havde tidligere utilstrækkelig respons eller var intolerante over for topikale lægemidler og var kandidater til systemisk behandling. Alle patienter fik samtidig ordineret svagt virkende eller middelstærkt virkende topikale kortikosteroider, og patienterne måtte gerne bruge topikale calcineurin-hæmmere under studiet. Patienterne blev randomiseret til placebo eller baricitinib i den afprøvede lave, medium eller høje dosis (resulterende i en eksponering, der var ækvivalent med henholdsvis 1 mg, 2 mg eller 4 mg hos voksne AD-patienter) i forholdet 1:1:1:1. Studiet omfatter en igangværende forlængelse i op til 4 år.

Karakteristika ved baseline

På tværs af alle behandlingsgrupper var 76 % kaukasere, 15 % var asiater, og 3 % var sorte, 50 % var kvinder, og gennemsnitsalderen var 12 år, hvor 72 % var mindst 10 år og 28 % under 10 år. Patienter op til 6 år udgjorde 14 % af populationen (6 år [n = 28], 5 år [n = 11], 4 år [n = 16], 3 år [n = 8], 2 år [n = 5]). I dette studie havde 38 % af patienterne en baseline-IGA på 4 (svær atopisk dermatitis), og 42 % af patienterne havde tidligere fået systemisk behandling for atopisk dermatitis. Baseline-EASI-scoren lå i området 12,2 til 70,8, den ugentlige gennemsnitlige Itch Numeric Rating Scale (NRS for kløe) ved baseline hos patienter på 10 år og opefter var 5,5 (SD = 2,6).

Klinisk respons

En statistisk signifikant større andel af patienter randomiseret til den baricitinib 4 mg-ækvivalente dosis opnåede en IGA 0- eller 1-respons (primært udfald), EASI75 eller en forbedring på ≥ 4 point på NRS for kløe sammenlignet med placebo i uge 16 (tabel 10). Figur 3 viser tiden til opnåelse af IGA 0 eller 1.

Behandlingsvirkninger i subgrupper (vægt, alder, køn, race, sygdommens sværhedsgrad og tidligere behandling, herunder immunsupprimerende lægemidler) stemte overens med resultaterne i den samlede studiepopulation.

Tabel 10. Baricitinibs virkning hos pædiatriske patienter i uge 16^a

Studie	BREEZE-AD-PEDS	
Behandlingsgruppe	PBO	BARI 4 mg-ækvivalent
n	122	120
IGA 0 eller 1, % respondenter ^{b,c}	16,4	41,7**
EASI75, % respondenter ^c	32,0	52,5**
NRS for kløe (≥ 4 point forbedring), % respondenter ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

** Statistisk signifikant vs placebo med justering for multiplicitet.

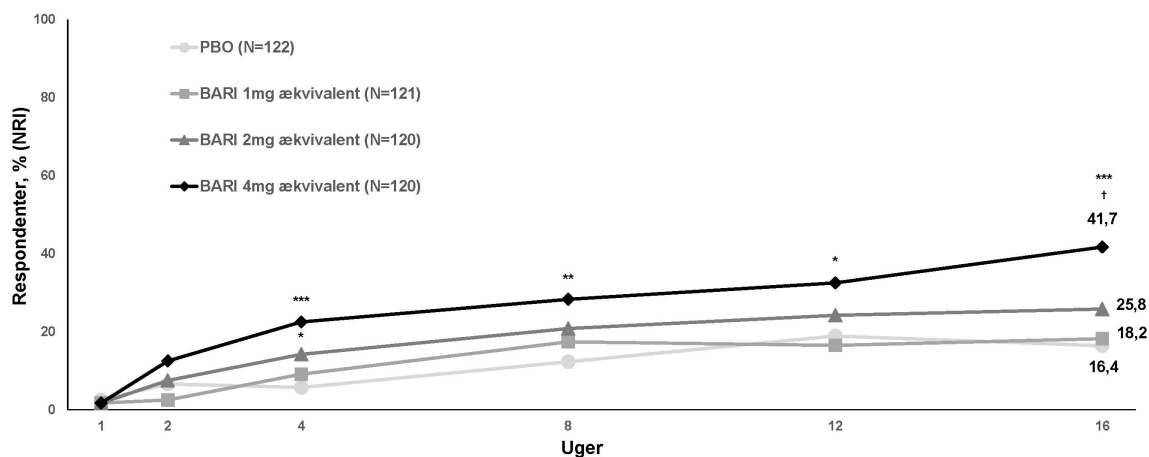
^a *Intent to Treat* (ITT)-population (alle randomiserede patienter).

^b Respons blev defineret som en patient med IGA 0 eller 1 ("clear" eller "almost clear") med en reduktion på ≥ 2 point på 0-4 IGA-skalaen.

^c *Non-responder imputation*: Patienter som fik "rescue treatment" eller med manglende data blev betragtet som *non-responders*.

^d Resultaterne er vist for en undergruppe af patienter som kunne vurderes (patienter ≥ 10 år med NRS for kløe ≥ 4 ved baseline, BARI 4 mg-ækvivalent n = 62; Placebo, n = 55).

Figur 4. Tid til opnåelse af IGA 0 eller 1 med ≥ 2 point forbedring hos pædiatriske patienter til og med uge 16



BARI = baricitinib; NRI = *Non-responder imputation*; PBO = placebo* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs. PBO (nominel p-værdi; logistisk regressionsanalyse); † Statistisk signifikant med justering for multiplicitet.

En signifikant større andel af patienterne randomiseret til den baricitinib 4 mg-ækvivalente dosis opnåede en forbedring i NRS for kløe ≥ 4 point sammenlignet med placebo så tidligt som ved uge 4 (justeret for multiplicitet). Behovet for samtidig brug af TCS blev reduceret som vist ved en median reduktion i antal gram TCS for den baricitinib 4 mg-ækvivalente dosis versus placebo i løbet af 16 uger og et større median antal TCS-frie dage for den baricitinib 4 mg-ækvivalente dosis (25 dage) versus placebo (11 dage) i løbet af 16 uger.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med baricitinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med kronisk idiopatisk arthritis og alopecia areata (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Effekten af baricitinib op til 12 mg/dag er blevet evalueret hos 71 patienter med CANDLE (kronisk atypisk neutrofil dermatose med lipodystrofi og forhøjet temperatur, n = 10), CANDLE-relaterede tilstande (CANDLE RC, n = 9), SAVI (stimulator af interferon-gen associeret vaskulopati med debut under spædbarnsalderen, n = 8), Juvenil Dermatomyositis (JDM, n = 5) og Aicardi Goutières' syndrom (AGS, n = 39). Samlet patienteksponeringsår (PYE) var 251. På grund af metodologiske mangler kunne der ikke drages nogen sikker konklusion om baricitinibs effekt hos disse patienter. Selvom sikkerhedsmønstrene viste ligheder med indikationerne for voksne, var hyppigheden af bivirkninger generelt højere. Tre dødsfald blev observeret i AGS-populationen; det er uklart, om disse dødsfald var relateret til behandling med baricitinib.

Effekten og sikkerheden af baricitinib blev evalueret hos 29 patienter i alderen 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret uveitis eller kronisk anterior antistof-positiv uveitis. MTX-IR (n = 10) fik baricitinib

(n = 5) eller adalimumab (n = 5); bDMARD-IR (n = 19) fik alle baricitinib. Patienter i alderen 2 til < 9 år fik en dosis på 2 mg baricitinib én gang daglig og patienter i alderen 9 til < 18 år fik en dosis på 4 mg én gang daglig, doseringen af adalimumab var 20 mg (hvis < 30 kg) eller 40 mg (hvis ≥ 30 kg) en gang hver anden uge.

Det primære endepunkt var andelen af patienter med et 2-trins fald i inflammationsniveauet (celler i forreste øjenkammer) i henhold til SUN-kriterierne (*standardisation of uveitis nomenclature*) eller et fald til nul gennem uge 24 i det øje, der var hårdest ramt ved baseline. Otte patienter (33,3 %) responderede på baricitinib (7 bDMARD-IR og 1 MTX-IR), men responsraten mellem de to kohorter viste ikke en statistisk signifikans.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration af baricitinib blev der observeret en dosisproportional stigning i den systemiske eksponering i det terapeutiske dosisinterval. Farmakokinetikken af baricitinib er lineær med hensyn til tid.

Absorption

Efter oral administration absorberes baricitinib hurtigt med en median- $t_{\max}$ på ca. 1 time (interval 0,5-3,0 timer) og en absolut biotilgængelighed på ca. 79 % (CV = 3,94 %). Indtagelse af mad førte til en reduktion i eksponering på op til 14 %, et fald i $C_{\max}$ på op til 18 % og en forsinkelse af $t_{\max}$ på 0,5 timer. Administration i forbindelse med måltider var ikke forbundet med en klinisk relevant effekt på eksponeringen.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen efter intravenøs infusion var 76 l, hvilket indikerer fordeling af baricitinib ind i væv. Baricitinib er ca. 50 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Metabolisering af baricitinib medieres af CYP3A4, med mindre end 10 % af dosis identificeret som blivende biotransformeret. Ingen metabolitter var kvantificerbare i plasma. I et klinisk farmakologisk studie blev baricitinib overvejende udskilt som det uomdannede aktive stof i urinen (69 %) og fæces (15 %), og der blev kun identificeret 4 underordnede oxidative metabolitter (3 i urinen, 1 i fæces), som udgjorde henholdsvis ca. 5 % og 1 % af dosis. *In vitro* er baricitinib substrat for CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP og MATE2-K og kan være en klinisk relevant hæmmer af transportøren OCT1 (se pkt. 4.5). Baricitinib er ikke en hæmmer af transportørerne OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Renal elimination gennem glomerulær filtration og aktiv udskillelse via OAT3, Pgp, BCRP og MATE2-K er hovedmekanismen bag baricitinibs clearance. I et klinisk farmakologisk studie blev ca. 75 % af den administrerede dosis udskilt i urinen, mens ca. 20 % af dosis blev udskilt i fæces.

Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance (CL/F) og halveringstid hos patienter med reumatoid arthritis er henholdsvis 9,42 l/time (CV = 34,3 %) og 12,5 timer (CV = 27,4 %). $C_{\max}$ og AUC ved *steady state* er henholdsvis 1,4 og 2,0 gange højere hos forsøgspersoner med reumatoid arthritis sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance (CL/F) og halveringstid hos patienter med atopisk dermatitis var henholdsvis 11,2 l/time (CV = 33,0 %) og 12,9 timer (CV = 36,0 %). $C_{\max}$ og AUC ved *steady state* hos patienter med atopisk dermatitis er 0,8 gange de værdier, der ses ved reumatoid arthritis.

Gennemsnitlig tilsyneladende clearance (CL/F) og halveringstid hos patienter med alopecia areata var henholdsvis 11,0 l/time (CV = 36,0 %) og 15,8 timer (CV = 35,0 %). $C_{\max}$ og AUC ved *steady state* hos patienter med alopecia areata er 0,9 gange dem, der ses ved reumatoid arthritis.

Nedsat nyrefunktion

Det er vist, at nyrefunktionen påvirker eksponeringen for baricitinib signifikant. Den gennemsnitlige ratio mellem AUC hos patienter med henholdsvis let og moderat nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion er henholdsvis 1,41 (90 % CI: 1,15-1,74) og 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73). Den gennemsnitlige ratio mellem $C_{\max}$ hos patienter med henholdsvis let og moderat nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion er henholdsvis 1,16 (90 % CI: 0,92-1,45) og 1,46 (90 % CI: 1,17-1,83). Se pkt. 4.2 for at anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat leverfunktion

Der var ingen klinisk relevant indvirkning på baricitinibs farmakokinetik hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Baricitinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Ældre

Alder ≥ 65 år eller ≥ 75 år har ingen indvirkning på eksponeringen for baricitinib ($C_{\max}$ og AUC).

Pædiatrisk population

Farmakokinetik hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthritis

Halveringstiden for pædiatriske patienter fra 2 til under 18 år var 8-9 timer.

Eksponering hos pædiatriske patienter, der vejer < 30 kg og ≥ 30 kg: Hos patienter < 30 kg med en gennemsnitsalder og interval på 8,1 (2,0-16,0) år, var middelværdien og CV% for AUC og $C_{\max}$ henholdsvis 381 h*ng/ml (76 %) og 62,1 ng/ml (39 %). Hos patienter ≥ 30 kg med en gennemsnitsalder og interval på 14,1 (9,0-17,0) år, var middelværdien og CV% for AUC og $C_{\max}$ henholdsvis 438 h*ng/ml (68 %) og 60,7 ng/ml (30 %).

Eksponering hos pædiatriske patienter, der vejer 10 til < 20 kg og 20 til < 30 kg: Hos patienter 10 til < 20 kg med en gennemsnitsalder og interval på 5,1 (2,0-8,0) år, var middelværdien og CV% for AUC og $C_{\max}$ henholdsvis 458 h*ng/ml (81 %) og 77,6 ng/ml (38 %). Hos patienter 20 til < 30 kg med en gennemsnitsalder og interval på 10,3 (6,0-16,0) år, var middelværdien og CV % for AUC og $C_{\max}$ henholdsvis 327 h*ng/ml (66 %) og 51,2 ng/ml (22 %).

Farmakokinetik hos pædiatriske patienter med atopisk dermatitis

Den gennemsnitlige halveringstid for pædiatriske patienter fra 2 til under 18 år var 13-18 timer.

Eksposering hos pædiatriske patienter, der vejer < 30 kg og ≥ 30 kg: Hos patienter < 30 kg med en gennemsnitsalder og interval på 6,4 (2,0-11,1) år var middelværdien og CV% for AUC og C_{max} henholdsvis 404 h*ng/ml (78 %) og 60,4 ng/ml (28 %). Hos patienter ≥ 30 kg med en gennemsnitsalder og interval på 13,5 (6,2-17,9) år var middelværdien og CV% for AUC og C_{max} henholdsvis 529 h*ng/ml (102 %) og 57,0 ng/ml (42 %).

Eksposering hos pædiatriske patienter, der vejer 10 til < 20 kg og 20 til < 30 kg: Hos patienter 10 til < 20 kg med en gennemsnitsalder og interval på 4,8 (2,0-6,9) år var middelværdien og CV% for AUC og C_{max} henholdsvis 467 h*ng/ml (80 %) og 73,4 ng/ml (21 %). Hos patienter 20 til < 30 kg med en gennemsnitsalder og interval på 7,5 (4,8-11,1) år var middelværdien og CV% for AUC og C_{max} henholdsvis 363 h*ng/ml (72 %) og 52,0 ng/ml (21 %).

Andre faktorer

Legemsvægt, alder, køn, race og etnicitet havde ingen klinisk relevant indvirkning på baricitinibs farmakokinetik hos voksne patienter. De gennemsnitlige påvirkninger fra disse faktorer på de farmakokinetiske parametre (AUC og C_{max}) lå generelt inden for den inter-individuelle variabilitet i baricitinibs farmakokinetiske parametre. Derfor er dosisjustering på basis af disse patientfaktorer ikke nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Der blev observeret fald i antallet af lymfocytter, eosinofiler og basofiler såvel som lymfoid depletion i immunsystemets organer/væv hos mus, rotter og hunde. Opportunistiske infektioner relateret til demodicose (skab) blev observeret hos hunde ved eksponeringer på ca. 7 gange eksponeringen hos mennesker. Fald i parametre for røde blodceller blev observeret hos mus, rotter og hunde ved eksponeringer på ca. 6-36 gange eksponeringen hos mennesker. Hos hunde - også hos kontroldyr - blev der observeret degeneration af brystbenets epifyseskive med en lav incidens, men med en sammenhæng mellem dosis og effekt med hensyn til sværhedsgrad. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om dette er klinisk relevant.

I studier af reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner reducerede baricitinib føtal vækst/vægt og medførte skeletale misdannelser (ved eksponeringer på henholdsvis ca. 10 og 39 gange eksponeringen hos mennesker). Der blev ikke observeret nogen føtale virkninger ved eksponeringer på 2 gange eksponeringen hos mennesker baseret på AUC.

I et fertilitetsstudie med både han- og hunrotter nedsatte baricitinib den samlede parringsevne (nedsatte fertilitets- og konceptionsindekser). Hos hunrotter var der et nedsat antal corpora lutea og implantationssteder, et øget præ-implantationstab og/eller negative virkninger på embryoernes intrauterine overlevelse. Da der ikke var nogen indvirkning på spermatogenesis (vurderet ved histopatologi) eller sæd/sperma-endepunkter hos hanrotter, var den nedsatte samlede parringsevne sandsynligvis et resultat af virkningerne på hunrotter.

Baricitinib blev påvist i mælken hos diegivende rotter. I et studie af præ- og postnatal udvikling blev der observeret nedsat vægt hos afkommet og nedsat postnatal overlevelse ved eksponeringer på henholdsvis 4 og 21 gange eksponeringen hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

cellulose, mikrokrySTALLinsk
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat
mannitol

Filmovertræk

rødt jernoxid (E 172)
lecithin (soja) (E 322)
macrogol
polyvinylalkohol
talcum
titandioxid (E 171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Olumiant 1 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlortrifluorethylen - aluminium-blistere i kartoner med 14 eller 28 filmovertrukne tabletter.

Perforerede enkeltdosis-polyvinylchlorid/aluminium/orienteret polyamid - aluminium-blistere i kartoner med 28 x 1 filmovertrukne tabletter.

Olumiant 2 mg og 4 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlortrifluorethylen - aluminium-blistere i kartoner med 14, 28, 35, 56, 84 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Perforerede enkeltdosis-polyvinylchlorid/aluminium/orienteret polyamid - aluminium-blistere i kartoner med 28 x 1 eller 84 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hos pædiatriske patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan det overvejes at opløse tabletterne i vand. Der må kun anvendes vand til at opløse tabletten. Kun det antal tabletter, der skal bruges til dosen, skal opløses.

- Placer hele tabletten i en beholder med 5-10 ml vand ved stuetemperatur og hvirvl den forsigtigt rundt for at opløse tabletten. Det kan tage op til 10 minutter, før tabletten er opløst i en uklar, let pink suspension. Der kan ske en vis bundfældning.
- Når tabletten er opløst, hvirvles der forsigtigt rundt igen og hele suspensionen administreres med det samme.
- Skyl beholderen med 5-10 ml vand ved stuetemperatur og administrer hele indholdet med det samme.

Tabletten opløst i vand er stabil i op til 4 timer ved stuetemperatur.

Hvis hele suspensionen af en eller anden grund ikke administreres, skal der ikke opløses og administreres en ny tablet. Vent i stedet til næste planlagte dosis.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Olumiant 1 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1170/001

EU/1/16/1170/002

EU/1/16/1170/003

EU/1/16/1170/004

EU/1/16/1170/005

EU/1/16/1170/006

EU/1/16/1170/007

EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1170/009

EU/1/16/1170/010

EU/1/16/1170/011

EU/1/16/1170/012

EU/1/16/1170/013

EU/1/16/1170/014

EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. februar 2017

Dato for seneste fornyelse: 12 november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af baricitinib i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale indholdet og formen af uddannelsesmateriale, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetode samt alle andre aspekter af programmet, med den nationale myndighed.

Hovedformålet med programmet er at gøre de ordinerende læger opmærksomme på de risici, der er forbundet med anvendelse af præparatet, og at fremhæve bestemte risikominimeringsforanstaltninger, der skal opfyldes før og under behandlingen med baricitinib.

I hvert medlemsland, hvor baricitinib markedsføres, skal MAH sikre sig, at alle læger, som forventes at ordinere baricitinib, har undervisningsmateriale til rådighed. Dette skal indeholde:

- Produktresumé
- Indlægsseddel inklusive Patientkort

- Vejledning til sundhedspersoner til at understøtte rådgivning af patienten
- Ekstra patientkort

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedelementer:

- Indikationer og doseringserklæringer angives for at styrke, hos hvem baricitinib skal anvendes
- Baricitinib øger den potentielle risiko for infektioner. Patienten skal informeres om omgående at søge læge, hvis der opstår symptomer på infektion. Da der generelt er en højere incidens af infektioner hos ældre og patienter med diabetes, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre og patienter med diabetes. Patienter over 65 år bør kun behandles med Baricitinib, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.
- Behandlingen med baricitinib skal afbrydes i tilfælde af herpes zoster eller ved enhver anden infektion, der ikke responderer på standardbehandling, indtil symptomerne forsvinder. Patienten må ikke vaccineres med svækkede, levende vacciner under eller umiddelbart før behandling med baricitinib.
- Inden påbegyndelse af behandling anbefales det at sikre, at alle patienter, især pædiatriske patienter, har fået alle vaccinationer i henhold til de aktuelle lokale retningslinjer på området.
- Ordinerende læge skal screene patienten for at udelukke viral hepatitis og aktiv tuberkulose, før behandlingen med baricitinib indledes.
- Anvendelse af baricitinib er forbundet med hyperlipidæmi; ordinerende læge skal monitorere patientens lipidparametre og korrigere hyperlipidæmi, hvis den påvises.
- Baricitinib øger risikoen for venetrombose og lungeemboli.. Baricitinib skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendte risici for DVT/PE andre end kardiovaskulære eller malignitets risikofaktorer. Patienten skal instrueres i straks at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på DVT/PE.
- Der er en potentielt øget risiko for MACE hos patienter med bestemte risikofaktorer når de behandles med JAK-hæmmere, baricitinib inkluderet. Patienter over 65 år, patienter der ryger eller tidligere har været langtidsrygere og patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer, bør kun behandles med baricitinib, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.
- Lymfom og andre maligniteter er blevet rapporteret hos patienter som modtog behandling med JAK-hæmmere, baricitinib inkluderet. Patienter over 65 år, patienter der ryger eller tidligere har været langtidsrygere, eller patienter med andre risikofaktorer for malignitet (eks. nuværende malignitet eller anamnese med malignitet), bør kun behandles med baricitinib, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer.
- Baricitinib er kontraindiceret under graviditet, da præ-kliniske data har vist reduceret føtal vækst og misdannelser. Lægen skal informere fertile kvinder om at anvende prævention under behandlingen og mindst en uge efter ophør. Hvis graviditet planlægges, skal behandling med baricitinib ophøre.
- Formål og anvendelse af Patientkortet.

Patientkortet skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- At behandling med baricitinib kan øge risikoen for infektioner samt viral reaktivering, som kan blive alvorlige hvis de ikke behandles.
- Tegn eller symptomer på infektion, inklusive generelle symptomer, og specifikt symptomer på herpes zoster og tuberkulose. Opfordring til patienten om omgående at søge læge, hvis der forekommer symptomer, som tyder på infektion.
- Patienter bør omgående søge læge hvis der indtræder tegn eller symptomer på myokardieinfarkt eller slagtilfælde.
- At baricitinib ikke må anvendes under graviditet, og at kvinder skal fortælle deres læge, hvis de bliver (eller planlægger at blive) gravide.
- At baricitinib kan forårsage en blodprop i benet, som kan vandre til lungerne; der skal gives en beskrivelse af tegn og symptomer, sammen med en advarsel om at patienten straks skal søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer, der kan tyde på en blodprop.
- At baricitinib kan forårsage non-melanom hudcancer og at patienterne bør tale med deres læge hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandling, og tale med deres læge, hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.

- Kontaktoplysninger på den ordinerende læge.
- At patienten til enhver tid skal have patientkortet med sig, og at patienten skal vise det til andre sundhedspersoner, der er involveret i hans/hendes behandling.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL 1 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Olumiant 1 mg filmoovertrukne tabletter
baricitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 1 mg baricitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
28 x 1 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1170/017 (14 filmovertukne tabletter)

EU/1/16/1170/018 (28 filmovertukne tabletter)

EU/1/16/1170/019 (28 x 1 filmovertukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Olumiant 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDER-BLISTERE TIL 1 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olumiant 1 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

**PERFOREREDE ENKELTDOSIS-BLISTERE TIL 1 MG FILMOVERTRUKNE
TABLETTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olumiant 1 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL 2 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Olumiant 2 mg filmovertrukne tabletter
baricitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2 mg baricitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
35 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter
84 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Olumiant 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDER-BLISTERE TIL 2 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olumiant 2 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

**PERFOREREDE ENKELTDOSIS-BLISTERE TIL 2 MG FILMOVERTRUKNE
TABLETTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olumiant 2 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL 4 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Olumiant 4 mg filmoovertrukne tabletter
baricitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 4 mg baricitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
35 filmoovertrukne tabletter
56 filmoovertrukne tabletter
84 filmoovertrukne tabletter
98 filmoovertrukne tabletter
28 x 1 filmoovertrukne tabletter
84 x 1 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Olumiant 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDEREBLISTERE TIL 4 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olumiant 4 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

**PERFOREREDE ENKELTDOSIS-BLISTERE TIL 4 MG FILMOVERTRUKNE
TABLETTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Olumiant 4 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Olumiant 1 mg filmovertukne tabletter
Olumiant 2 mg filmovertukne tabletter
Olumiant 4 mg filmovertukne tabletter
baricitinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Olumiant
3. Sådan skal du tage Olumiant
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Olumiant indeholder det aktive stof baricitinib. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes Janus-kinase-hæmmere, som hjælper med at reducere inflammation (en betændelseslignende reaktion).

Leddegigt

Olumiant anvendes til behandling af voksne med moderat til svær leddegigt, en inflammatorisk ledsygdom, hvis tidligere behandling ikke virkede godt nok eller ikke kunne tåles. Olumiant kan anvendes alene eller sammen med visse andre lægemidler som f.eks. methotrexat.

Olumiant virker ved at nedsætte aktiviteten af et enzym i kroppen, der kaldes 'Janus-kinase', som er forbundet med inflammation. Ved at nedsætte aktiviteten af dette enzym hjælper Olumiant med at mindske smerter, stivhed og hævelse i og omkring leddene samt træthed og hjælper med at bremse skader på knogler og brusk i leddene. Disse virkninger kan medføre, at det bliver lettere at udføre normale dagligdagsaktiviteter og kan derved forbedre den helbredsrelaterede livskvalitet hos patienter med leddegigt.

Atopisk eksem

Olumiant anvendes til behandling af børn fra 2 år og opefter, unge og voksne med moderat til svær atopisk dermatitis, også kendt som atopisk eksem. Olumiant kan tages sammen med lægemidler mod eksem, som du påfører huden, eller Olumiant kan tages alene.

Olumiant virker ved at nedsætte aktiviteten af et enzym i kroppen, der kaldes 'Janus-kinase', som er forbundet med inflammation. Ved at nedsætte aktiviteten af dette enzym hjælper Olumiant med at forbedre hudens tilstand og lindre kløe. Derudover hjælper Olumiant med at forbedre dine søvnforstyrrelser (grundet kløe) og din generelle livskvalitet. Olumiant har også vist at kunne forbedre symptomer på hudsmerte, angst og depression forbundet med atopisk eksem.

Alopecia areata

Olumiant bruges til at behandle voksne med svær alopecia areata, en autoimmun sygdom karakteriseret ved inflammatorisk, ikke-ardannende hårtab i hårbunden, ansigtet og nogle gange på andre områder af kroppen, som kan være tilbagevendende og blive gradvist mere udtalte.

Olumiant virker ved at nedsætte aktiviteten af et enzym i kroppen, der kaldes 'Janus-kinase', som er forbundet med inflammation. Ved at nedsætte aktiviteten af dette enzym hjælper Olumiant hår med at vokse igen på hårbunden, ansigtet og andre områder af kroppen, der er påvirket af sygdommen.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, enthesitis-relateret arthritis og juvenil psoriasisarthritis

Olumiant bruges til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, en inflammatorisk sygdom i leddene, hos børn i alderen 2 år og opefter.

Olumiant bruges også til behandling af aktiv enthesitis-relateret arthritis, en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor sener hæfter på knogler, hos børn i alderen 2 år og opefter.

Olumiant bruges også til behandling af aktiv juvenil psoriasisarthritis, en inflammatorisk sygdom i leddene, der ofte ledsages af psoriasis, hos børn i alderen 2 år og opefter.

Olumiant kan bruges alene eller sammen med methotrexat.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Olumiant

Tag ikke Olumiant

- hvis du er allergisk over for baricitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Olumiant (angivet i afsnit 6).
- hvis du er gravid eller tror, at du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet før og under behandlingen med Olumiant, hvis du:

- er ældre end 65 år. Patienter der er 65 år eller ældre kan være i øget risiko for at få en infektion, for at få hjerteproblemer såsom et hjerteanfald, og for nogle typer af kræft.
- har en infektion, eller hvis du ofte får infektioner. Fortæl lægen, hvis du får symptomer som f.eks. feber, sår, usædvanlig træthed eller tandproblemer, da disse kan være tegn på infektion. Olumiant kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for, at du får en ny infektion. Hvis du har diabetes eller er ældre end 65 år kan du have en øget risiko for at få en infektion.
- har eller tidligere har haft tuberkulose. Det kan være, at du skal undersøges for tuberkulose, før du får Olumiant. Fortæl lægen, hvis du får vedvarende hoste, feber, nattesved og vægttab under behandlingen med Olumiant, da disse kan være tegn på tuberkulose.
- har haft en herpes-infektion (helvedesild), da Olumiant kan bevirke, at den vender tilbage. Fortæl lægen, hvis du får et smertefuldt hududslæt med blærer under behandlingen med Olumiant, da dette kan være tegn på helvedesild.
- har eller tidligere har haft hepatitis B eller C.
- skal vaccineres. Der er visse (levende) vacciner, som du ikke må få, mens du tager Olumiant.
- har eller har haft kræft, ryger eller har røget, fordi din læge vil tale med dig om Olumiant vil være passende for dig.
- har nedsat leverfunktion.
- har eller har haft hjerteproblemer, fordi din læge vil tale med dig om Olumiant vil være passende for dig
- tidligere har haft blodpropper i blodårene i dine ben (dyb venetrombose) eller lunger (lungeemboli), eller er i øget risiko for at udvikle disse (f.eks: hvis du for nyligt har været igennem en større operation, hvis du bruger hormonel prævention/hormon-substitutionsbehandling eller hvis du har en blødningssygdom eller hvis nogle i din familie har). Din læge vil da tale med dig om Olumiant vil være passende for dig. Fortæl din læge hvis du får pludselig åndenød eller vejrtrækningsproblemer, bryst smerter, smerter i øvre ryg, hævelse i arme eller

- ben, smerte i benet eller ømhed, eller rødme samt misfarvning af benet da det kan være tegn på blodpropper i venerne.
- har haft divertikulitis (en type betændelse i tyktarmen), mavesår eller sår i tarmene (se pkt. 4).
 - Non-melanom hudkræft er blevet observeret hos patienter som tager Olumiant. Din læge kan anbefale at du får lavet regelmæssige hudundersøgelser mens du tager Olumiant. Fortæl din læge hvis der opstår nye sår på din hud under eller efter din behandling.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- hiven efter vejret
- svær ørhed eller svimmelhed
- hævelse af læber, tunge eller hals
- nældefeber (kløe eller hududslæt)
- kraftige mavesmerter, især hvis de er ledsaget af feber, kvalme og opkastning
- kraftige bryst smerter eller trykken for brystet (som kan sprede sig til arme, kæbe, nakke og ryg)
- stakåndethed
- koldsved
- ensidet svækkelse i arm og/eller ben
- utydelig tale

Det kan være, at du skal have taget blodprøver, før du starter med Olumiant, eller mens du tager det, for at kontrollere, om du har et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni eller lymfopeni), et højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet eller høje niveauer af leverenzymmer. Dette er for at sikre, at behandlingen med Olumiant ikke giver problemer.

Børn og unge

Hvis det er muligt, skal børn og unge være ajour med alle vaccinationer, før behandling med Olumiant startes.

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år.

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge med alopecia areata under 18 år, da der ikke er information om anvendelse til denne sygdom.

Brug af andre lægemidler sammen med Olumiant

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Før du begynder at tage Olumiant, er det særligt vigtigt at fortælle lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler såsom:

- probenecid (mod urinsyreigt), da dette lægemiddel kan øge niveauet af Olumiant i blodet. Hvis du tager probenecid, er den anbefalede dosis af Olumiant til voksne 2 mg én gang om dagen, og for børn og unge skal dosis halveres.
- gigtmedicin, der indsprøjtes.
- lægemidler, der indsprøjtes, og som undertrykker immunsystemet, herunder de såkaldte målrettede biologiske (antistof) lægemidler.
- lægemidler, der anvendes til at holde kroppens immunforsvar under kontrol, f.eks. azathioprin, tacrolimus eller ciclosporin.
- andre lægemidler, der tilhører gruppen af Janus-kinase-hæmmere.
- lægemidler, der kan øge risikoen for divertikulitis, som f.eks. nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (der typisk anvendes til behandling af smerter og/eller betændelsestilstande i muskler eller led) og/eller opioider (der anvendes til behandling af kraftige smerter) og/eller binyrebarkhormoner (der typisk anvendes til at behandle betændelsestilstande) (se pkt. 4).
- lægemidler til behandling af diabetes, eller hvis du har diabetes. Lægen vil vurdere, om du har brug for mindre antidiabetisk medicin, mens du tager Olumiant.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du skal bruge sikker prævention for at undgå at blive gravid under behandlingen med Olumiant og i mindst én uge efter den sidste dosis Olumiant. Du skal fortælle det til lægen, hvis du bliver gravid, da Olumiant ikke må anvendes under graviditet.

Du må ikke tage Olumiant, mens du ammer, da det ikke vides, om det går over i mælken. Du og lægen skal sammen afgøre, om du skal amme eller tage Olumiant. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Olumiant påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Olumiant indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Olumiant

Behandlingen skal startes af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af din sygdom. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne med leddegigt, atopisk eksem og alopecia areata

Den anbefalede dosis er 4 mg én gang om dagen. Lægen kan give dig en lavere dosis på 2 mg én gang om dagen, specielt hvis du er over 65 år, eller hvis du har en øget risiko for infektioner, for blodpropper, større kardiovaskulære hændelser eller kræft.

Hvis lægemidlet virker godt, kan lægen beslutte, at dosen kan nedsættes.

Hvis du har nedsat nyrefunktion, er den anbefalede dosis af Olumiant 2 mg én gang om dagen.

Brug til børn og unge

Den anbefalede dosis er 4 mg én gang om dagen til patienter ≥ 30 kg. For patienter, der vejer fra 10 kg til < 30 kg, er den anbefalede dosis 2 mg én gang dagligt.

Hvis du har nedsat nyrefunktion, skal den anbefalede dosis Olumiant halveres.

Hos pædiatriske patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan tabletterne opløses i vand:

- Placer hele tabletten i en beholder med 5-10 ml vand ved stuetemperatur og hvirvl den forsigtigt rundt for at opløse tabletten. Det kan tage op til 10 minutter, før tabletten er opløst i en uklar, let pink suspension. Der kan ske en vis bundfældning.
- Når tabletten er opløst, hvirvles der forsigtigt rundt igen, hvorefter blandingen sluges med det samme.
- Skyl beholderen med 5-10 ml vand ved stuetemperatur ved at hvirvle den rundt, og slug blandingen med det samme for at sikre, at hele dosen bliver taget.

Der må kun anvendes vand til at opløse tabletten.

Når tabletten er opløst i vand, kan den bruges i op til 4 timer, hvis den opbevares ved stuetemperatur.

Hvis en tablet opløses i vand, og kun en del af den opløste dosis tages, skal der ventes indtil næste dag, før den næste planlagte dosis tages.

Indgivelsesmåde

Olumiant skal tages gennem munden (oralt). Du skal synke din tablet og drikke et glas vand.

Du kan tage tabletterne sammen med eller uden mad. Det kan måske være lettere for dig at huske at tage Olumiant, hvis du tager det på samme tidspunkt hver dag.

Hvis du har taget for meget Olumiant

Hvis du har taget mere Olumiant, end du skulle, skal du kontakte lægen. Du kan få nogle af de bivirkninger, der er beskrevet i afsnit 4.

Hvis du har glemt at tage Olumiant

- Hvis du har glemt en dosis, så tag den, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis du har glemt din dosis en hel dag, skal du springe den glemte dosis over og kun tage en enkelt dosis som sædvanlig den efterfølgende dag.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Hvis du holder op med at tage Olumiant

Du må ikke stoppe med at tage Olumiant, medmindre lægen fortæller dig, at du skal stoppe med at tage det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Infektion som f.eks. helvedesild og lungebetændelse kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede:

Fortæl det straks til lægen, eller søg omgående lægehjælp, hvis du får følgende symptomer, som kan være tegn på:

- helvedesild (herpes zoster): smertefuldt hududslæt med blærer og feber (dette var meget sjældent ved atopisk eksem og ikke almindelig ved alopecia areata)
- lungebetændelse: vedvarende hoste, feber, åndenød og træthed (dette var usædvanligt ved atopisk eksem og alopecia areata)

Alvorlig lungebetændelse og alvorlig helvedesild var ikke almindelig.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- infektioner i hals og næse
- højt niveau af fedt (kolesterol) i blodet, påvises i en blodprøve

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- forkølelsessår (herpes simplex)
- infektion, der giver kvalme, opkastning eller diarré (gastroenteritis)
- urinvejsinfektion
- højt antal blodplader (celler, der hjælper med at få blodet til at størkne), påvises i en blodprøve (dette var ikke almindeligt ved atopisk eksem og alopecia areata)
- hovedpine
- kvalme (dette var ikke almindeligt ved atopisk eksem)
- mavesmerter (dette var ikke almindeligt ved alopecia areata)
- høje niveauer af leverenzymen, påvises i en blodprøve (dette var ikke almindeligt ved atopisk eksem)
- udslæt
- akne (dette var ikke almindeligt ved leddegigt)
- stigning i niveauet af et enzym, der kaldes kreatinkinase, påvist i en blodprøve (dette var ikke almindeligt ved leddegigt)

- inflammation (hævelse) af hårsækkene, især i hovedbundsregionen forbundet med genvækst af hår (observeret ved alopecia areata)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler), påvises i en blodprøve
- højt niveau af fedt (triglycerider) i blodet, påvises i en blodprøve
- højt niveau af leverenzzymer, påvises i en blodprøve (dette var almindeligt ved alopecia areata)
- vægtstigning
- hævelse i ansigtet
- nældefeber
- blodpropper i blodårerne i lungerne
- blodprop i venerne i benene eller bækkenet, kaldet en dyb venetrombose (DVT)
- divertikulitis (smertefuld betændelse i små udposninger på tyktarmen)

Børn og unge

- **Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, enthesitis-relateret arthritis og juvenil psoriasisarthritis:** I et studie med børn fra 2 år og opefter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, enthesitis-relateret arthritis og juvenil psoriasisarthritis var hovedpine en meget almindelig bivirkning, og et lavt antal hvide blodlegemer og blodpropper i lungerne var almindelige bivirkninger (1 ud af 82 børn hver).
- **Pædiatrisk atopisk dermatitis:** I et studie med børn fra 2 år og opefter med atopisk dermatitis var bivirkninger overensstemmende med dem, der blev set hos voksne patienter, med undtagelse af lavt antal hvide blodlegemer (neutrofile granulocytter), som var mere almindeligt end hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Olumiant indeholder:

- Aktivt stof: baricitinib. Hver tablet indeholder 1, 2 eller 4 milligram baricitinib.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "Olumiant indeholder natrium"), magnesiumstearat, mannitol, rødt jernoxid (E 172), lecithin (soja) (E 322), macrogol, polyvinylalkohol, talcum og titandioxid (E 171).

Udseende og pakningsstørrelser

Olumiant 1 mg filmovertukne tabletter er meget svagt pink, 6,75 mm runde tabletter med "Lilly" på den ene side og "1" på den anden.

Olumiant 2 mg filmovertukne tabletter er svagt pink, 9 x 7,5 mm aflange tabletter med "Lilly" på den ene side og "2" på den anden.

Olumiant 4 mg filmovertukne tabletter er medium pink, 8,5 mm runde tabletter med "Lilly" på den ene side og "4" på den anden.

Tabletterne er afrundede og har udhulede sider, så de er nemmere at tage op.

Olumiant 1 mg fås i blisterpakninger med 14 og 28 tabletter i kalender-blistere og 28 x 1 tabletter i perforerede enkelt-dosis-blistere. Olumiant 2 mg og 4 mg fås i blisterpakninger med 14, 28, 35, 56, 84 og 98 tabletter i kalender-blistere og 28 x 1 og 84 x 1 tabletter i perforerede enkelt-dosis-blistere. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holland.

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Klip nedenstående del af indlægssedlen af og hav den med dig.

Oplysninger til patienten om OLUMIANT (baricitinib) Dette patientkort indeholder vigtige oplysninger, som du skal være opmærksom på før og under behandling med Olumiant. Hav altid patientkortet med dig og vis det til andre læger og øvrigt sundhedspersonale, der er involveret i dine helbredsundersøgelser eller i din behandling. Dit navn: Navn på lægen (der ordinerede Olumiant): Lægens telefonnummer:	<u>Graviditet:</u> • Tag ikke Olumiant, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du kan være gravid. • Brug sikker prævention, mens du tager Olumiant (og i mindst 1 uge efter, hvis du har stoppet behandlingen). • Fortæl straks lægen, hvis du bliver (eller ønsker at blive) gravid. <u>Infektioner:</u> Olumiant kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for, at du får en ny infektion eller øge risikoen for viral reaktivering. Hvis du har diabetes eller er ældre end 65 år kan du have øget risiko for at få infektioner. Infektionen kan blive alvorlig hvis den ikke behandles. Fortæl straks lægen, hvis du får symptomer på en infektion, f.eks.: • feber, sår, usædvanlig træthed eller tandproblemer. • hoste, der ikke vil gå over, nattesved og vægttab. Dette kan være tegn på tuberkulose (en infektionssygdom i lungerne). • et smertefuldt hududslæt med blærer. Dette kan være et tegn på herpes zoster-infektion. <u>Non-melanom hudkræft:</u> Non-melanom hudkræft er blevet observeret hos patienter, der tager Olumiant. Tal med din læge hvis der opstår nye sår under eller efter din behandling, eller hvis eksisterende sår ændrer udseende. <u>Blodpropper:</u> Olumiant kan forårsage en tilstand, hvorved der kan dannes en blodprop i dit ben, som kan vandre op til dine lunger. Fortæl straks lægen, hvis du får nogen af følgende symptomer: • Hævelse eller smerte i det ene ben eller den ene arm • Varme eller rødme i det ene ben eller den ene arm • Stakåndethed, som ikke er forventet • Hurtig vejrtrækning • Brystsmerter <u>Hjertetilfælde eller slagtilfælde:</u> Fortæl straks lægen hvis du oplever noget af følgende: • alvorlige brystsmerter eller trykken for brystet (kan sprede sig til arme, kæbe, nakke, ryg)
--	--

	• stakåndethed • koldsved • ensidet svækkelse i arme og/eller ben • utydelig tale
--	--