

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant 2 mg Filmtabletten
Olumiant 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Olumiant 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2 mg Baricitinib.

Olumiant 4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 4 mg Baricitinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Olumiant 2 mg Filmtabletten

Hellrosa, längliche Tabletten, 9 x 7,5 mm, mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite.

Olumiant 4 mg Filmtabletten

Rosa, runde Tabletten, Durchmesser 8,5 mm, mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „4“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten haben auf beiden Seiten eine Vertiefung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen).

Atopische Dermatitis

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Alopecia areata

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von schwerer Alopecia areata bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die dieses Arzneimittel angezeigt ist, Erfahrung hat.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Atopische Dermatitis

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, sollte eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Baricitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Die Wirksamkeit von Baricitinib kann bei gleichzeitiger Gabe von topischen Kortikosteroiden verbessert werden (siehe Abschnitt 5.1). Topische Calcineurin-Inhibitoren können angewendet werden, sollten aber auf empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, bei denen nach 8 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Alopecia areata

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich kann beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren und für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Sobald ein stabiles Ansprechen erreicht ist, wird eine Fortsetzung der Behandlung für mindestens mehrere Monate empfohlen, um einen Rückfall zu vermeiden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung ist in regelmäßigen Abständen auf individueller Basis neu zu bewerten.

Bei Patienten, bei denen nach 36 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Behandlungsbeginn

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl sollte eine Therapie nicht begonnen werden. Die Behandlung kann eingeleitet werden, sobald sich die Werte über diese Grenzwerte hinaus verbessert haben (siehe Abschnitt 4.4).

Gemeinsame Anwendung mit OAT3-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren (Inhibitoren von Organischen Anionen-Transportern vom Typ 3) mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid anwenden, beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wird die Anwendung von Baricitinib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Baricitinib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten ≥ 75 Jahren ist sehr begrenzt. Für diese Patienten ist eine Anfangsdosierung von 2 mg täglich angebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Baricitinib ist einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Baricitinib ist im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Infektionsrate wie etwa Infektionen der oberen Atemwege verbunden (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis führte eine Kombination mit Methotrexat im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie zu höheren Infektionsraten.

Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Behandlung mit Baricitinib sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die

Therapie vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Behandlung darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

Tuberkulose

Die Patienten sollten vor Beginn einer Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. Baricitinib sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB ist vor der Einleitung der Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Betracht zu ziehen.

Hämatologische Anomalien

Eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l und ein Hämoglobinwert < 8 g/dl wurden in klinischen Studien berichtet.

Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko einer Lymphozytose erhöht. Es wurden seltene Fälle von lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet.

Virusreaktivierung

Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z. B. Herpes zoster, Herpes simplex), wurden in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis wurde bei Patienten ab 65 Jahren, die vorher bereits sowohl mit biologischen als auch mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) behandelt wurden, Herpes zoster häufiger berichtet. Falls ein Patient Herpes zoster entwickelt, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn einer Therapie mit Baricitinib sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit nachweislich aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten, die für Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber für Hepatitis-C-Virus-RNA negativ waren, konnten an den Studien teilnehmen. Patienten mit Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörpern und Hepatitis-B-Kern-Antikörpern, aber ohne Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, konnten ebenfalls an den Studien teilnehmen. Solche Patienten sollten auf die Expression von Hepatitis-B-Virus(HBV)-DNA überwacht werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen bei Patienten unter Behandlung mit Baricitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Baricitinib nicht empfohlen. Vor Beginn der Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.

Lipide

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Baricitinib behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen des Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterins gingen mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn zurück. Die Lipidparameter sollten etwa 12 Wochen nach Beginn der Therapie überprüft werden, und die Patienten danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

Dosisabhängige Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) wurden bei mit Baricitinib behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Erhöhungen von ALT und AST auf mindestens das 5- bis 10-fache der Obergrenze der Normalwerte (ULN) wurden in den klinischen Studien berichtet. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis führte eine Kombination mit Methotrexat im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie häufiger zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.8).

Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für Malignitäten einschließlich Lymphomen erhöhen. Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von Malignitäten nach einer vorangegangenen Baricitinib-Exposition zu beurteilen. Es laufen derzeit Langzeitevaluierungen zur Sicherheit.

Venöse Thromboembolien

Bei Patienten, die Baricitinib erhielten, wurden Fälle von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Baricitinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE wie höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die z. B. im Rahmen einer Operation immobilisiert werden, mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens klinischer Merkmale von TVT/LE sollte die Behandlung abgesetzt werden. Die Patienten sollten umgehend diagnostiziert und anschließend mit einer geeigneten Therapie behandelt werden.

Laborkontrollen

Tabelle 1. Laborkontrollen und Überwachungsempfehlungen

Laborkontrollen	Maßnahme	Überwachungsempfehlungen
Lipidparameter	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ANC weniger als 1×10^9 Zellen/l beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald ANC wieder über diesem Wert liegt.	Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ALC weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald ALC wieder über diesem Wert liegt.	

Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn Hb weniger als 8 g/dl beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald Hb wieder über diesem Wert liegt.	
Lebertransaminasen	Die Behandlung sollte vorübergehend unterbrochen werden, falls eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird.	

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen Januskinase(JAK)-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann.

Für rheumatoide Arthritis liegen nur begrenzte Daten, die die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) betreffen, vor. Bei der Anwendung solcher Kombinationen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Für atopische Dermatitis und Alopecia areata wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit

Seit Markteinführung wurden Fälle von Überempfindlichkeit in Zusammenhang mit der Anwendung von Baricitinib berichtet. Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Behandlung sofort abzusetzen.

Divertikulitis

In klinischen Studien und aus verschiedenen Datenquellen nach der Markteinführung wurden Fälle von Divertikulitis und gastrointestinaler Perforation berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Baricitinib sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Divertikelerkrankung und insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig dauerhaft mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit einem erhöhten Divertikulitisrisiko assoziiert sind: Nichtsteroidale Entzündungshemmer, Kortikosteroide und Opioide. Patienten mit neu aufgetretenen abdominalen Beschwerden und Symptomen sind unverzüglich zu untersuchen, um eine Divertikulitis oder gastrointestinale Perforation frühzeitig zu erkennen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen JAK-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Für rheumatoide Arthritis war die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) in klinischen Studien begrenzt und das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts kann nicht ausgeschlossen werden. Für atopische Dermatitis und Alopecia areata wurde eine Kombination mit

Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Potential anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Baricitinib zu beeinflussen

Transport-Proteine

In vitro ist Baricitinib ein Substrat für Organische Anionen-Transporter (OAT)3, für das P-Glykoprotein (Pgp), das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und das Multidrug and Toxic Extrusion-Protein (MATE)2-K. In einer klinischen pharmakologischen Studie führte die Gabe von Probenecid (ein OAT3-Inhibitor mit starkem Hemmpotenzial) zu einer Erhöhung der $AUC_{(0-\infty)}$ um etwa das 2-fache ohne Veränderung der t_{max} oder der C_{max} von Baricitinib. Daher beträgt die empfohlene Dosis von Baricitinib bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid erhalten, 2 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2). Es wurde keine klinische pharmakologische Studie mit OAT3-Inhibitoren mit geringerem Hemmpotenzial durchgeführt. Das Prodrug Leflunomid wird schnell in Teriflunomid umgewandelt, letzteres ist ein schwacher OAT3-Inhibitor und kann daher zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen. Da keine entsprechenden Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Leflunomid oder Teriflunomid und Baricitinib Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung der OAT3-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac kann zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen, jedoch ist ihr Hemmpotenzial gegenüber OAT3 schwächer als das von Probenecid und daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht zu erwarten. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ciclosporin (Pgp/BCRP-Inhibitor) oder Methotrexat (Substrat mehrerer Transporter – unter anderem OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 oder MRP4) hatte keine klinisch relevanten Effekte auf die Baricitinib-Exposition.

Cytochrom P450-Enzyme

In vitro ist Baricitinib ein Substrat des Cytochrom P450-Enzyms (CYP)3A4, obwohl weniger als 10 % der Dosis über Oxidation metabolisiert werden. In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ketoconazol (starker CYP3A-Inhibitor) zu keinem klinisch relevanten Effekt auf die PK von Baricitinib. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Fluconazol (moderater CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-Inhibitor) oder Rifampicin (starker CYP3A-Induktor) führte zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Baricitinib-Exposition.

Wirkstoffe, die den Magen-pH-Wert modifizieren

Die Erhöhung des Magen-pH-Werts mittels Omeprazol hatte keinen signifikanten Effekt auf die Baricitinib-Exposition.

Potential von Baricitinib, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen

Transport-Proteine

In vitro ist Baricitinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von OAT1, OAT2, OAT3, dem Organischen Kationen-Transporter (OCT)2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 und MATE2-K. Baricitinib könnte ein klinisch relevanter Inhibitor von OCT1 sein, jedoch sind bisher keine selektiven OCT1-Substrate bekannt, für die klinisch signifikante Wechselwirkungen vorhergesagt werden könnten. In klinischen pharmakologischen Studien zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte auf die Exposition, wenn Baricitinib gemeinsam mit Digoxin (Pgp-Substrat) oder Methotrexat (Substrat mehrerer Transporter) angewendet wurde.

Cytochrom P450-Enzyme

In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit den CYP3A-Substraten Simvastatin, Ethinylestradiol oder Levonorgestrel zu keinen klinisch relevanten Änderungen der PK dieser Arzneimittel.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es zeigte sich, dass der JAK/STAT-Signalweg an Zelladhäsion und Zellpolarität beteiligt ist, welche die frühe embryonale Entwicklung beeinflussen können. Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Baricitinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Baricitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen. Tierstudien weisen darauf hin, dass Baricitinib in höheren Dosen die Knochenentwicklung *in utero* beeinträchtigen könnte.

Baricitinib ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Patientin während der Anwendung von Baricitinib schwanger wird, sind die werdenden Eltern über das mögliche Risiko für den Fötus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baricitinib/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Baricitinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden, und Baricitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Olumiant verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierstudien deuten darauf hin, dass während einer Behandlung mit Baricitinib die weibliche Fertilität vermindert sein kann. Es zeigte sich jedoch kein Effekt auf die männliche Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Baricitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen mit Baricitinib sind erhöhtes LDL-Cholesterin (26,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (16,9 %), Kopfschmerzen (5,2 %), Herpes simplex (3,2 %) und Harnwegsinfektionen (2,9 %). Schwerwiegende Pneumonie und schwerwiegender Herpes zoster traten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gelegentlich auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Geschätzte Häufigkeit: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Die Häufigkeiten in Tabelle 2 basieren, sofern nicht anders angegeben, auf integrierten Daten aus klinischen Studien und/oder aus Daten nach der Markteinführung der Indikationen rheumatoide Arthritis, atopische Dermatitis und Alopecia areata; bemerkenswerte Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den Indikationen sind in den Fußnoten unterhalb der Tabelle angegeben.

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenteritis Harnwegsinfektionen Pneumonie ^d Follikulitis ^g	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytose > 600 x 10 ⁹ Zellen/l ^{a, d}	Neutropenie < 1 x 10 ⁹ Zellen/l ^a
Erkrankungen des Immunsystems			Schwellung des Gesichts, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypercholesterinämie ^a		Hypertriglyzeridämie ^a
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Gefäß- erkrankungen			Tiefe Venenthrombose ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie ^f
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Übelkeit ^d Bauchschmerzen ^d	Divertikulitis
Leber- und Gallen- erkrankungen		Erhöhte Alanin- Aminotransferase (ALT) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, d}	Erhöhte Aspartat- Aminotransferase (AST) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, e}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Ausschlag Akne ^c	
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinphosphokinase > 5 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, c}	Gewichtszunahme

^a Beinhaltet bei routinemäßigen Laborkontrollen gemessene Veränderungen (siehe Text unten).

^b Die Häufigkeit von Herpes zoster und tiefer Venenthrombose basiert auf klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis.

^c In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis war die Häufigkeit von Akne und erhöhter Kreatinphosphokinase > 5 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) gelegentlich.

^d In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis war die Häufigkeit von Übelkeit und erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) gelegentlich. In klinischen Studien zu Alopecia areata traten Bauchschmerzen gelegentlich auf. In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis und Alopecia areata traten Pneumonie und Thrombozytose $> 600 \times 10^9$ Zellen/l gelegentlich auf.

^e In klinischen Studien zu Alopecia areata war die Häufigkeit von AST ≥ 3 x ULN häufig.

^f Die Häufigkeit von Lungenembolien basiert auf klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis und atopischer Dermatitis.

^g Follikulitis wurde in klinischen Studien zu Alopecia areata beobachtet. Sie war meist mit dem Nachwachsen der Haare assoziiert und in der Kopfhautregion lokalisiert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis war bei den behandlungsnaiven Patienten während eines Zeitraums von 52 Wochen die Häufigkeit von Übelkeit unter der Kombination von Methotrexat und Baricitinib (9,3 %) größer als unter Methotrexat-Monotherapie (6,2 %) oder Baricitinib-Monotherapie (4,4 %). Basierend auf den integrierten Daten aus klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata trat die Übelkeit in den ersten zwei Behandlungswochen am häufigsten auf.

Fälle von Bauchschmerzen waren meist leicht, vorübergehend, wurden nicht mit infektiösen oder entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in Zusammenhang gebracht und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung.

Infektionen

Basierend auf den integrierten Daten aus klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata, waren die Infektionen meist von leichtem bis mäßigem Schweregrad. In Studien, die beide Dosierungen einschlossen, wurden Infektionen bei 31,0 %, 25,7 % und 26,7 % der Patienten in der 4 mg, 2 mg bzw. der Placebo-Gruppe berichtet. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis traten Infektionen unter einer Kombination mit Methotrexat im Vergleich zur Baricitinib-Monotherapie häufiger auf. Herpes zoster trat bei rheumatoider Arthritis häufig, bei atopischer Dermatitis sehr selten, und bei Alopecia areata gelegentlich auf. In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis traten unter einer Behandlung mit Baricitinib weniger Hautinfektionen auf, die eine antibiotische Behandlung benötigen, als mit Placebo.

Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen unter Baricitinib war ähnlich zu Placebo. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen blieb unter Langzeitbehandlung stabil. Die Gesamtinzidenzrate schwerwiegender Infektionen betrug im Rahmen des klinischen Studienprogramms 3,2 pro 100 Patientenjahre bei rheumatoider Arthritis, 2,1 bei atopischer Dermatitis und 0,8 bei Alopecia areata. Schwerwiegende Pneumonie und schwerwiegender Herpes zoster traten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gelegentlich auf.

Erhöhung der Lebertransaminasen

In Studien mit einer Dauer über 16 Wochen hinaus wurden dosisabhängige Erhöhungen von ALT und AST berichtet. Erhöhungen der mittleren ALT/AST-Werte blieben im Zeitverlauf stabil. Die meisten Fälle einer Erhöhung der Lebertransaminasen ≥ 3 x ULN waren asymptomatisch und vorübergehend.

Die Kombination von Baricitinib mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln wie Methotrexat führte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger zu solchen Erhöhungen.

Erhöhungen der Lipidwerte

Basierend auf den integrierten Daten aus klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata war die Behandlung mit Baricitinib dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipidparameter verbunden, einschließlich Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin. Es gab keine Veränderung beim LDL/HDL-Quotienten. Erhöhungen

wurden nach 12 Wochen beobachtet und blieben danach stabil auf einem höheren Wert als dem Ausgangswert, auch während der Verlängerungsstudie zu rheumatoider Arthritis. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Alopecia areata stiegen das mittlere Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin bis Woche 52 an. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis war die Behandlung mit Baricitinib mit einem dosisabhängigen Anstieg der Triglyceride verbunden. In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis und Alopecia areata wurde kein Anstieg der Triglyceridwerte beobachtet.

Erhöhungen des LDL-Cholesterins gingen unter einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Beginn der Behandlung zurück.

Kreatinphosphokinase (CPK)

Die Behandlung mit Baricitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der CPK-Werte verbunden. Der mittlere CPK-Wert war in Woche 4 erhöht und blieb danach auf einem höheren Wert als dem Ausgangswert. Indikationsübergreifend waren die CPK-Erhöhungen > 5 x ULN in den meisten Fällen vorübergehend und erforderten kein Absetzen der Behandlung.

In den klinischen Studien gab es keine bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse.

Neutropenie

Die mittleren Neutrophilenzahlen nahmen in Woche 4 ab und blieben im Zeitverlauf stabil auf einem niedrigeren Wert als dem Ausgangswert. Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Neutropenie und dem Auftreten von schwerwiegenden Infektionen. Allerdings wurde in klinischen Studien die Behandlung im Falle einer ANC < 1 x 10⁹ Zellen/l unterbrochen.

Thrombozytose

Dosisabhängige Erhöhungen der mittleren Thrombozytenzahlen wurden beobachtet und blieben im Zeitverlauf stabil auf einem höheren Wert als dem Ausgangswert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzel Dosen von bis zu 40 mg und Mehrfachdosen von bis zu 20 mg täglich für 10 Tage wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Die pharmakokinetischen Daten für eine Einzeldosis von 40 mg bei gesunden Probanden zeigen, dass zu erwarten ist, dass mehr als 90 % der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden eliminiert werden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, die Nebenwirkungen entwickeln, ist eine adäquate Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA37

Wirkmechanismus

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase (JAK)1 und JAK2. In isolierten Enzym-Assays hemmte Baricitinib die Aktivität von JAK1, JAK2, Tyrosinkinase 2 und JAK3 mit IC₅₀-Werten von jeweils 5,9; 5,7; 53 bzw. > 400 nM.

Januskinasen (JAKs) sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAKs Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STATs reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hemmung der durch IL-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung

Die Anwendung von Baricitinib führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der durch IL-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung im Vollblut gesunder Probanden, wobei die maximale Hemmung 2 Stunden nach der Verabreichung beobachtet wurde und sich die Werte nach 24 Stunden wieder auf Werte im Baseline-Bereich normalisiert hatten.

Immunglobuline

Die mittleren Serumwerte für IgG, IgM und IgA hatten sich innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn vermindert und blieben für mindestens 104 Wochen stabil auf einem niedrigeren Wert als dem Ausgangswert. Bei den meisten Patienten blieben die Veränderungen bei den Immunglobulinen innerhalb des üblichen Referenzbereichs.

Lymphozyten

Die mittlere absolute Lymphozytenzahl erhöhte sich innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn, ging bis Woche 24 wieder auf die Ausgangswerte zurück und blieb danach für mindestens 104 Wochen stabil. Bei den meisten Patienten blieben die Veränderungen der Lymphozytenzahl innerhalb des üblichen Referenzbereichs.

C-reaktives Protein

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde eine Reduktion von C-reaktivem Protein (CRP) bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn beobachtet. Diese hielt über die gesamte Behandlungsdauer an.

Kreatinin

In klinischen Studien induzierte Baricitinib nach zwei Behandlungswochen einen mittleren Anstieg des Serumkreatininlevels von 3,8 µmol/l, der dann stabil blieb. Dies wird möglicherweise durch eine Inhibierung der Kreatininsekretion in den Nierentubuli verursacht. Infolgedessen könnte die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) basierend auf dem Serumkreatinin etwas niedriger sein, ohne dass tatsächlich eine Minderung der Nierenfunktion besteht oder renale Nebenwirkungen eintreten. Bei Alopecia areata stieg der mittlere Serumkreatinin-Wert bis Woche 52 weiter an. Bei atopischer Dermatitis und Alopecia areata wurde Baricitinib in Zusammenhang mit einer Reduktion von Cystatin C (auch zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate verwendet) in Woche 4 gebracht, wobei danach keine weitere Reduktion zu verzeichnen war.

In-vitro-Hautmodelle

In einem mit pro-inflammatorischen Cytokinen (d. h. IL-4, IL-13, IL-31) behandelten *in-vitro* humanen Hautmodell reduzierte Baricitinib die Expression von pSTAT3 in epidermalen Keratinozyten

und erhöhte die Expression von Filaggrin, einem Protein, das in der Hautbarrierefunktion und der Pathogenese von atopischer Dermatitis eine Rolle spielt.

Impfstudien

Die Wirkung von Baricitinib auf die humorale Immunantwort auf Totimpfstoffe wurde bei 106 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter stabiler Therapie mit Baricitinib 2 bzw. 4 mg, die eine inaktivierte Pneumokokken- oder Tetanus-Impfung verabreicht bekamen, untersucht. Die Mehrheit dieser Patienten (n = 94) erhielt gleichzeitig Methotrexat. Die Pneumokokken-Impfung führte für die Gesamtpopulation zu einer zufriedenstellenden IgG-Immunantwort bei 68 % der Patienten (95 % KI: 58,4 %, 76,2 %). Bei 43,1 % (95 % KI: 34 %, 52,8 %) der Patienten wurde eine zufriedenstellende IgG-Immunantwort auf die Tetanus-Impfung erreicht.

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib einmal täglich wurden in 4 randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis mit Diagnose gemäß der ACR/EULAR-Kriterien von 2010 untersucht (Tabelle 3). Das Vorliegen von mindestens 6 druckschmerzhaften und 6 geschwollenen Gelenken bei Studienbeginn war für eine Teilnahme erforderlich. Alle Patienten, die diese Studien abgeschlossen hatten, konnten an einer Verlängerungsstudie mit bis zu 4 Jahren fortlaufender Behandlung teilnehmen.

Tabelle 3. Zusammenfassung der klinischen Studien

Studientitel (Dauer)	Population (Zahl der randomisierten Patienten)	Therapiearme	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisparameter
RA-BEGIN (52 Wochen)	MTX-naiv ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 24 • Körperliche Funktion (HAQ-DI) • Radiologische Progression (mTSS) • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)
RA-BEAM (52 Wochen)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg s.c. Q2W • Placebo <p>Alle Patienten mit MTX-Begleittherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 • Körperliche Funktion (HAQ-DI) • Radiologische Progression (mTSS) • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI) • Morgendliche Gelenksteifigkeit
RA-BUILD (24 Wochen)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>Mit cDMARD-Begleittherapie⁵, falls auf stabiler cDMARD-Therapie bei Studieneintritt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 • Körperliche Funktion (HAQ-DI) • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI) • Radiologische Progression (mTSS) • Morgendliche Gelenksteifigkeit
RA-BEACON (24 Wochen)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>Mit cDMARD-Begleittherapie⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 • Körperliche Funktion (HAQ-DI) • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)

Abkürzungen: QD = einmal täglich; Q2W = einmal alle 2 Wochen; 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

¹ Patienten, die weniger als 3 Dosen Methotrexat (MTX) erhalten hatten; ohne Vorbehandlung mit anderen konventionellen oder biologischen DMARDs

² Patienten mit unzureichendem Ansprechen (IR) auf MTX (+/- andere cDMARDs); ohne Vorbehandlung mit Biologika

³ Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegen mindestens einen cDMARD; ohne Vorbehandlung mit Biologika

⁴ Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegen mindestens einen bDMARD; einschließlich mindestens eines TNF-Inhibitors

⁵ Die am häufigsten gleichzeitig eingesetzten cDMARDs schlossen MTX, Hydroxychloroquin, Leflunomid und Sulfasalazin ein.

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten die Patienten, die 4 mg Baricitinib einmal täglich erhielten, in Woche 12 statistisch signifikant höhere ACR20, ACR50 und ACR70-Ansprechraten als mit Placebo, MTX oder Adalimumab (Tabelle 4). Die Wirksamkeit trat für alle Parameter rasch ein, wobei ein signifikant stärkeres Ansprechen bereits nach Woche 1 beobachtet wurde. Es wurde ein anhaltendes und dauerhaftes Ansprechen beobachtet, wobei die ACR20/50/70-Ansprechraten für mindestens 2 Jahre einschließlich der Verlängerungsstudie aufrechterhalten wurden.

Die Behandlung mit Baricitinib 4 mg alleine oder in Kombination mit cDMARDs führte zu signifikanten Verbesserungen in allen einzelnen ACR-Komponenten, einschließlich der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, der Krankheitsaktivitätseinschätzung des Arztes und des Patienten, des HAQ-DI, der Schmerzbewertung und des CRP im Vergleich zu Placebo, MTX oder Adalimumab.

In den Untergruppen, definiert nach der Art der DMARD-Begleitmedikation, die gemeinsam mit Baricitinib angewendet wurde, konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet werden.

Remission und geringe Krankheitsaktivität

Ein statistisch signifikant größerer Anteil der mit Baricitinib 4 mg behandelten Patienten erreichte im Vergleich zu jenen mit Placebo oder MTX eine Remission (SDAI \leq 3,3 und CDAI \leq 2,8) oder eine geringe Krankheitsaktivität oder eine Remission (DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP \leq 3,2 und DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP $<$ 2,6) in den Wochen 12 und 24 (Tabelle 4).

Höhere Remissionsraten im Vergleich zu Placebo wurden bereits ab Woche 4 beobachtet. Die Raten von Remission und geringer Krankheitsaktivität wurden für mindestens 2 Jahre aufrechterhalten.

Tabelle 4. Therapieansprechen, Remission und körperliche Funktionsfähigkeit

Studie	RA-BEGIN MTX-naive Patienten			RA-BEAM MTX-IR Patienten			RA-BUILD cDMARD-IR Patienten			RA-BEACON TNF-IR Patienten		
	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:												
Woche 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Woche 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Woche 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						

ACR50:												
Woche 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***†	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Woche 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Woche 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
Woche 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Woche 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Woche 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Woche 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***†	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Woche 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Woche 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Woche 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Woche 24	11 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Woche 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Woche 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Woche 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Woche 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI Minimale klinisch relevante Differenz (Reduktion des HAQ-DI Scores um ≥ 0,30):												
Woche 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Woche 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Woche 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Anmerkung: Der Anteil der Responder bezieht sich zu jedem Zeitpunkt auf die Anzahl der ursprünglich behandlungsrandomisierten Patienten (N). Patienten, die abbrechen oder eine Rescue-Therapie erhielten, wurden ab dann den Non-Respondern zugeordnet.

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; BARI = Baricitinib; MTX = Methotrexat; PBO = Placebo

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. Placebo (vs. MTX für Studie RA-BEGIN)

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vs. Adalimumab

Radiologisches Ansprechen

Die Wirkung von Baricitinib auf die Progression von strukturellen Gelenkschäden wurde in den Studien RA-BEGIN, RA-BEAM und RA-BUILD radiologisch untersucht und anhand des modifizierten Total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosions-Score und dem Score für Gelenkspaltverengung, bewertet.

Die Behandlung mit Baricitinib 4 mg führte zu einer statistisch signifikanten Hemmung der Progression von strukturellen Gelenkschäden (Tabelle 5). Analysen des Erosion-Scores und des Scores für eine Gelenkspaltverengung waren konsistent mit den Gesamtscores. Der Prozentsatz der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung im mTSS ≤ 0) war in den Wochen 24 und 52 mit Baricitinib 4 mg signifikant höher als mit Placebo.

Tabelle 5. Radiologische Veränderungen

Studie	RA-BEGIN MTX-naive Patienten			RA-BEAM MTX-IR Patienten			RA-BUILD cDMARD-IR Patienten		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modifizierter Total Sharp Score, mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert:									
Woche 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**

Woche 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Prozentsatz der Patienten ohne radiologische Progression^b:									
Woche 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Woche 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; BARI = Baricitinib; MTX = Methotrexat; PBO = Placebo

^a Placeboraten in Woche 52 wurden mittels linearer Extrapolation abgeleitet

^b Keine Progression, definiert als mTSS-Veränderung ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. Placebo (vs. MTX für Studie RA-BEGIN)

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Outcome-Parameter
Die Behandlung mit Baricitinib 4 mg als Mono- oder Kombinationstherapie mit cDMARDs führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) und Schmerzen (visuelle Analogskala 0-100) im Vergleich zu allen Vergleichspräparaten (Placebo, MTX, Adalimumab). Verbesserungen wurden bereits nach Woche 1 beobachtet und konnten in den Studien RA-BEGIN und RA-BEAM bis zu 52 Wochen aufrechterhalten werden.

In den Studien RA-BEAM und RA-BUILD resultierte die Behandlung mit Baricitinib 4 mg verglichen mit Placebo oder Adalimumab in einer signifikanten Verbesserung der mittleren Dauer und des Schweregrades der morgendlichen Gelenksteifigkeit, bewertet mittels elektronischer Patiententagebücher.

In allen Studien berichteten mit Baricitinib behandelte Patienten von Verbesserungen bei der Lebensqualität, gemessen anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score und bei Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Scores (FACIT-F).

Baricitinib 4 mg vs. 2 mg

Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen der 4 mg- und der 2 mg-Dosierung waren in der Population bDMARD-IR (RA-BEACON) am auffälligsten, in welcher statistisch signifikante Verbesserungen bei den ACR-Komponenten der Anzahl der geschwollenen Gelenke, der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke und bei ESR für Baricitinib 4 mg im Vergleich zu Placebo in Woche 24 gezeigt werden konnten, nicht jedoch für Baricitinib 2 mg im Vergleich zu Placebo. Zudem erfolgte in den beiden Studien RA-BEACON und RA-BUILD bei den Gruppen mit einer Dosis von 4 mg der Eintritt der Wirksamkeit am raschesten, und die Effektstärke war für die Dosis von 4 mg im Vergleich zu 2 mg generell größer.

In einer Verlängerungsstudie wurden Patienten aus den Studien RA-BEAM, RA-BUILD und RA-BEACON, die nach mindestens 15 Monaten Behandlung mit Baricitinib 4 mg einmal täglich eine anhaltend niedrige Krankheitsaktivität oder Remission ($CDAI \leq 10$) erreichten, im Verhältnis 1:1 und in doppelblinder Form für eine Fortsetzung der Behandlung mit 4 mg einmal täglich oder für eine reduzierte Dosis von 2 mg einmal täglich randomisiert. Bei einem Großteil der Patienten blieb eine geringe Krankheitsaktivität oder Remission basierend auf dem CDAI-Score erhalten:

- In Woche 12: 234/251 (93 %) mit fortgesetzter 4 mg-Dosierung vs. 207/251 (82 %) mit auf 2 mg reduzierte Dosis ($p \leq 0,001$)
- In Woche 24: 163/191 (85 %) mit fortgesetzter 4 mg-Dosierung vs. 144/189 (76 %) mit auf 2 mg reduzierte Dosis ($p \leq 0,05$)
- In Woche 48: 57/73 (78 %) mit fortgesetzter 4 mg-Dosierung vs. 51/86 (59 %) mit auf 2 mg reduzierte Dosis ($p \leq 0,05$)

Ein Großteil der Patienten, die die geringe Krankheitsaktivität oder den Remissionsstatus nach der Dosisreduktion eingebüßt hatten, konnte die Kontrolle über den Krankheitsverlauf wiedererlangen, nachdem die Dosis wieder auf 4 mg angehoben wurde.

Atopische Dermatitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib als Monotherapie oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (TCS) wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III

Studien (BREEZE-AD1, -AD2 und -AD7) über 16 Wochen untersucht. Die Studien schlossen 1.568 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein. Diese wurde definiert als ein Wert ≥ 3 gemäß IGA (Investigator's Global Assessment), ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (Eczema Area and Severity Index) und eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) $\geq 10\%$. Geeignete Patienten waren über 18 Jahre alt und wiesen zuvor ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber topischer Medikation auf. Patienten konnten eine Rescue-Therapie erhalten (die eine topische oder systemische Therapie beinhaltete), woraufhin diese Patienten im Rahmen der jeweiligen Studien den Non-Respondern zugeordnet wurden. Zum Beginn der Studie BREEZE-AD7 erhielten alle Patienten eine Begleittherapie mit topischen Kortikosteroiden und durften topische Calcineurin-Inhibitoren anwenden. Alle Patienten, die diese Studien abgeschlossen hatten, konnten an einer Verlängerungsstudie (BREEZE AD-3) mit bis zu 2 Jahren fortlaufender Behandlung teilnehmen.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie BREEZE-AD4 wurde die Wirksamkeit von Baricitinib in Kombination mit topischen Kortikosteroiden über 52 Wochen bei 463 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die ein Versagen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine orale Ciclosporin-Behandlung aufwiesen, untersucht.

Patientencharakteristika bei Baseline

In den placebokontrollierten Phase III Studien (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 und -AD4) waren behandlungsgruppenübergreifend 37 % der Studienteilnehmer weiblich, 64 % Kaukasier, 31 % Asiaten, 0,6 % dunkelhäutig und das mittlere Alter lag bei 35,6 Jahren. In diesen Studien hatten 42 % bis 51 % der Patienten einen IGA-Ausgangswert von 4 (schwere atopische Dermatitis) und 54 % bis 79 % der Patienten hatten bereits eine systemische Behandlung ihrer atopischen Dermatitis erhalten. Zum Studienbeginn betrug der mittlere EASI-Wert zwischen 29,6 und 33,5, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) zwischen 6,5 und 7,1, der mittlere Dermatology Life Quality Index (DLQI) zwischen 13,6 und 14,9 und der mittlere Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Gesamtwert zwischen 10,9 und 12,1.

Klinisches Ansprechen

16-wöchige Monotherapie (BREEZE-AD1, -AD2) und TCS Kombination (BREEZE-AD7) Studien

Ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die auf Baricitinib 4 mg randomisiert wurden, erreichte ein IGA-Ansprechen von 0 oder 1 (primärer Endpunkt), ein EASI-75-Ansprechen, oder eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Pruritus NRS im Vergleich zu Placebo in Woche 16 (Tabelle 6). Abbildung 1 zeigt die mittlere prozentuale Veränderung der EASI-Werte vom Ausgangswert bis Woche 16.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die auf Baricitinib 4 mg randomisiert wurden, eine ≥ 4 Punkte Verbesserung auf der Pruritus NRS (innerhalb der ersten Behandlungswoche für BREEZE-AD1 und -AD2, und bereits in Woche 2 für BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Schweregrad der Erkrankung und Vortherapie, einschließlich Immunsuppressiva) waren mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation konsistent.

Tabelle 6. Wirksamkeit von Baricitinib in Woche 16 (FAS^a)

Studie	Monotherapie						TCS-Kombination		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlungsgruppe	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 oder 1, %-Responder ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, %-Responder ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Pruritus NRS (≥ 4-Punkt Verbesserung), %-Responder ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.

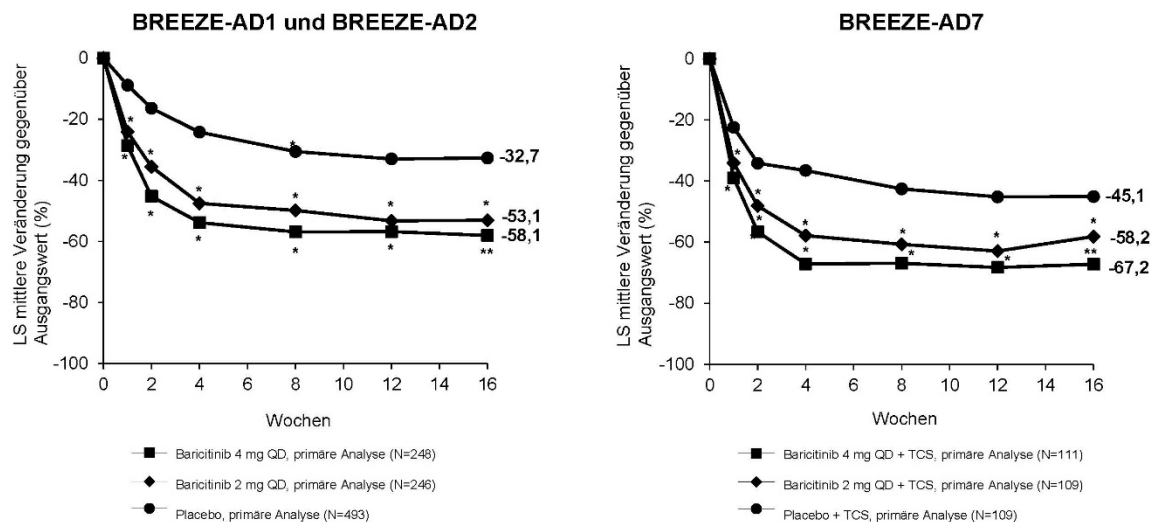
^a Der Gesamtanalyse-Datensatz FAS (Full Analysis Set) umfasst alle randomisierten Patienten.

^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) und einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

^c Non-Responder Imputation: Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden den Non-Respondern zugeordnet.

^d Ergebnisse zeigen die Untergruppe von Patienten, die sich zur Beurteilung eigneten (Patienten mit Pruritus NRS Ausgangswert ≥ 4).

Abbildung 1. Mittlere prozentuale EASI-Verbesserung gegenüber Ausgangswert (FAS)^a



LS = Methode der kleinsten Quadrate, * Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.

^a Der Gesamtanalyse-Datensatz (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten. Daten, die nach Rescue-Therapie oder nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels gesammelt wurden, wurden als fehlend eingestuft. LS-Mittelwerte stammen von gemischtem Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures (MMRM))-Analysen.

Aufrechterhalten des Ansprechens

Um das Aufrechterhalten des Ansprechens zu bewerten, konnten 1.373 Studienteilnehmer, die in den BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) und BREEZE-AD7 (N = 292) Studien 16 Wochen mit Baricitinib behandelt wurden, an der Verlängerungsstudie BREEZE-AD3 teilnehmen. Es liegen Daten von bis zu 68 Wochen kumulativer Behandlung für Patienten von BREEZE-AD1 und BREEZE-AD2 und bis zu 32 Wochen für Patienten von BREEZE-AD7 vor. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei Patienten mit einem Ansprechen (IGA 0, 1 oder 2) nach Behandlungsbeginn mit Baricitinib beobachtet.

Lebensqualität / Patienten-berichtete Endpunkte bei atopischer Dermatitis

Im Vergleich zu Placebo verbesserte Baricitinib 4 mg sowohl in beiden Monotherapie-Studien (BREEZE-AD1 und BREEZE-AD2) als auch in der Kombinationsstudie mit TCS (BREEZE-AD 7) in Woche 16 die von Patienten-berichteten Endpunkte einschließlich Pruritus NRS, Schlaf (ADSS), Hautschmerzen (Hautschmerz NRS), Lebensqualität (DLQI) und Symptomen von Angst und Depression (HADS), welche für Mehrfachtestung nicht adjustiert wurden, in Woche 16 signifikant (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Lebensqualität/Patienten-berichtete Endpunkte von Baricitinib Monotherapie und Baricitinib in Kombination mit TCS in Woche 16 (FAS)^a

Studie	Monotherapie						TCS-Kombination		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlungsgruppe	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 Item 2 ≥ 2-Punkt- Verbesserung, % Responder ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Veränderung des Hautschmerz NRS, Mittelwert (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)
Veränderung des DLQI, Mittelwert (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)
Veränderung des HADS, Mittelwert (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

* Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.

^a Der Gesamtanalyse-Datensatz (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten.

^b Dargestellte Ergebnisse sind mittlere LS-Veränderungen gegenüber Ausgangswert (SE). Daten, die nach Rescue-Therapie oder nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels gesammelt wurden, wurden als fehlend eingestuft. LS-Mittelwerte stammen von MMRM-Analysen.

^c ADSS Item 2: Anzahl an nächtlichem Aufwachen wegen Pruritus.

^d Non-Responder-Imputation: Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden den Non-Respondern zugeordnet. Ergebnisse zeigen die Untergruppe von Patienten, die sich zur Beurteilung eigneten (Patienten mit ADSS Item 2 ≥ 2 zum Ausgangswert).

Klinisches Ansprechen bei Patienten, die Erfahrung mit oder eine Kontraindikation gegen eine Ciclosporin-Behandlung hatten (BREEZE-AD4 Studie)

Insgesamt waren 463 Patienten eingeschlossen, die ein Versagen (N = 173), eine Unverträglichkeit (N = 75) oder eine Kontraindikation (N = 126) gegen eine orale Ciclosporin-Behandlung aufwiesen. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die ein EASI-75-Ansprechen in Woche 16 erreichten. Der primäre Endpunkt und einige der wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 16 sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8. Wirksamkeit von Baricitinib in Kombination mit TCS^a in Woche 16 in der BREEZE-AD4 Studie (FAS)^b

Studie	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, %-Responder ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 oder 1, %-Responder ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
Pruritus NRS (\geq 4-Punkt Verbesserung), %-Responder ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
DLQI, mittlere Veränderung (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.

^a Alle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit topischen Kortikosteroiden, auch topische Calcineurin-Inhibitoren waren erlaubt.

^b Der Gesamtanalyse-Datensatz (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten.

^c Non-Responder Imputation: Patienten, die Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden den Non-Respondern zugeordnet.

^d Daten, die nach Rescue-Therapie oder nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels gesammelt wurden, wurden als fehlend eingestuft. LS-Mittelwerte stammen von MMRM-Analysen.

^e Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) und mit einer Reduktion \geq 2 Punkte auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

^f Ergebnisse zeigen die Untergruppe von Patienten, die sich zur Beurteilung eigneten (Patienten mit Pruritus NRS Ausgangswert \geq 4).

Alopecia areata

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib einmal täglich wurden in einer adaptiven Phase-II/III-Studie (BRAVE-AA1) und einer Phase-III-Studie (BRAVE-AA2) untersucht. Der Phase-III-Teil der BRAVE-AA1-Studie und die Phase-III-BRAVE-AA2-Studie waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 36-wöchige Studien mit Verlängerungsphasen von bis zu 200 Wochen. In beiden Phase-III-Studien wurden die Patienten auf Placebo, 2 mg oder 4 mg Baricitinib im Verhältnis 2:2:3 randomisiert. In die Studien eingeschlossene Patienten waren Männer zwischen 18 und 60 Jahren und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren mit einer aktuellen Episode von mehr als 6 Monaten schwerer Alopecia areata (Haarausfall \geq 50 % der Kopfhaut). Patienten mit einer aktuellen Episode von mehr als 8 Jahren Dauer wurden nicht eingeschlossen, es sei denn es wurden in den letzten 8 Jahren Episoden erneuten Haarwachstums auf den betroffenen Bereichen der Kopfhaut beobachtet. Die einzigen zulässigen Begleittherapien zur Behandlung der Alopecia areata waren Finasterid (oder andere 5-Alpha-Reduktase-Hemmer), Minoxidil zur oralen bzw. topischen Anwendung und

Bimatoprost-Augenlösung für Wimpern, unter der Bedingung einer stabilen Dosis bei Studienbeginn.

Beide Studien bewerteten als primären Endpunkt den Anteil der Patienten, die in Woche 36 einen SALT (Severity of Alopecia Tool)-Score von ≤ 20 (mindestens 80 % der Kopfhaut mit Haaren bedeckt) erreichten. Zusätzlich wurde in beiden Studien eine klinische Beurteilung des Augenbrauen- und Wimpernverlusts anhand einer 4-Punkte Skala vorgenommen (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Patientencharakteristika bei Baseline

Der Phase-III-Teil der BRAVE-AA1-Studie und die Phase-III-BRAVE-AA2-Studie umfassten 1.200 erwachsene Patienten. Über alle Behandlungsgruppen hinweg betrug das Durchschnittsalter 37,5 Jahre und 61 % der Patienten waren weiblich. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer seit Beginn der Alopecia areata und die durchschnittliche Dauer der aktuellen Haarausfallepisode betragen 12,2 bzw. 3,9 Jahre. Der studienübergreifende Median des SALT-Scores betrug 96 (entspricht 96 % Haarausfall der Kopfhaut) und bei ungefähr 44 % der Patienten wurde Alopecia universalis berichtet. Studienübergreifend hatten bei Baseline 69 % der Patienten signifikanten oder vollständigen Verlust der Augenbrauen und 58 % hatten signifikanten oder vollständigen Verlust der Wimpern, gemessen anhand der ClinRO-Skalen für Augenbrauen und Wimpern, mit Scores von 2 bzw. 3. Vor Studieneintritt hatten ungefähr 90 % der Patienten zumindest eine Behandlung für Alopecia areata erhalten und bei 50 % wurde zumindest ein systemisches Immunsuppressivum angewendet. Die Anwendung zugelassener Begleittherapien zur Behandlung der Alopecia areata wurde während der Studien nur von 4,3 % der Patienten angegeben.

Klinisches Ansprechen

In beiden Studien erreichte im Vergleich zu Placebo ein signifikant größerer Anteil der Patienten, die auf Baricitinib 4 mg einmal täglich randomisiert wurden, einen SALT-Score von ≤ 20 in Woche 36, beginnend bereits in Woche 8 in Studie BRAVE-AA1 und Woche 12 in Studie BRAVE-AA2. Bei den meisten sekundären Endpunkten wurde eine konsistente Wirksamkeit beobachtet (Tabelle 9). Abbildung 2 zeigt den Anteil der Patienten, die bis Woche 36 einen SALT-Score von ≤ 20 erreichten.

Die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Geschlecht, Alter, Gewicht, eGFR, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Schweregrad der Erkrankung, Dauer der aktuellen Alopecia areata-Episode) waren mit den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation in Woche 36 konsistent.

Tabelle 9. Wirksamkeit von Baricitinib bis Woche 36 für gepoolte Studien (gepoolte Wirksamkeitspopulation^a in Woche 36)

	BRAVE-AA1 (Phase III-Teil einer Phase II/III-Studie) und BRAVE-AA2 (Phase III-Studie) gepoolte Daten*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT ≤ 20 in Woche 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 in Woche 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO-Score für Augenbrauenverlust von 0 oder 1 in Woche 36 mit einer ≥ 2 Punkte Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO-Score für Wimpernverlust von 0 oder 1 in Woche 36 mit einer ≥ 2 Punkte	4,3 %	12,0 %	33,9 %**

Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert ^b			
Änderung im Skindex-16, angepasst für Alopecia areata-Emotionsdomäne, Mittelwert (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Änderung im Skindex-16, angepasst für Alopecia areata-Funktionsdomäne, Mittelwert (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = clinician-reported outcome; SE = Standardfehler

^a Gepoolte Wirksamkeitspopulation in Woche 36: Alle Patienten, die in den Phase-III-Teil der Studie BRAVE-AA1 und in die Studie BRAVE-AA2 eingeschlossen waren.

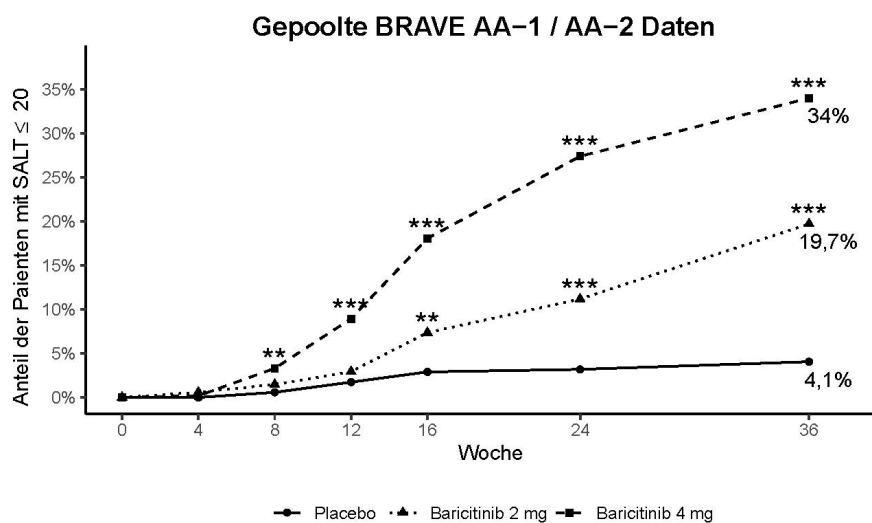
* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse waren mit denen der Einzelstudien konsistent.

** Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung im grafischen Testschema innerhalb der jeweiligen Studie.

^b Patienten mit ClinRO-Score für Augenbrauenverlust von ≥ 2 zu Studienbeginn: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Patienten mit einem ClinRO-Score für Wimpernverlust von ≥ 2 zu Studienbeginn: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Beide ClinRO-Messungen verwenden eine 4-Punkte-Skala, die von 0 bis 3 reicht, wobei 0 kein Haarverlust und 3 keine erkennbaren Augenbrauen bzw. Wimpern bedeutet.

^c Die Größe der Analysepopulation in Bezug auf den Skindex-16, angepasst für Alopecia areata, in Woche 36 ist n = 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Abbildung 2: Anteil der Patienten mit SALT ≤ 20 bis Woche 36



** p-Wert für Baricitinib versus Placebo $\leq 0,01$; ***p-Wert für Baricitinib versus Placebo $\leq 0,001$.

Wirksamkeit bis Woche 52

Der Anteil der mit Baricitinib behandelten Patienten mit einem SALT-Score von ≤ 20 stieg nach Woche 36 weiter an und wurde in Woche 52 von 39,0 % der Patienten unter Baricitinib 4 mg erreicht. Die Ergebnisse für die Subpopulationen bezüglich Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn und

Episodendauer waren in Woche 52 mit den in Woche 36 beobachteten Ergebnissen und mit den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation konsistent.

Teilstudie zur Dosisreduktion

In der Studie BRAVE-AA2 wurden Patienten, die seit der ersten Randomisierung Baricitinib 4 mg einmal täglich erhalten hatten und in Woche 52 einen SALT-Score von ≤ 20 erreichten, erneut in doppelblinder Form randomisiert, um die Behandlung mit 4 mg einmal täglich fortzusetzen oder die Dosis auf 2 mg einmal täglich zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigen, dass 96 % der Patienten, die weiterhin Baricitinib 4 mg erhielten, und 74 % der Patienten, die auf Baricitinib 2 mg randomisiert wurden, ihr Ansprechen in Woche 76 aufrechterhalten konnten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Baricitinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei chronischer idiopathischer Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach vorangegangener Einnahme von Baricitinib wurde ein dosisabhängiger Anstieg der systemischen Exposition im Rahmen der therapeutischen Dosierung beobachtet. Die Pharmakokinetik ist linear abhängig von der Zeit.

Resorption

Nach oraler Gabe wird Baricitinib rasch resorbiert, wobei die mediane Zeit bis zum mittleren höchsten Plasmaspiegel (t_{\max}) etwa eine Stunde (Bereich von 0,5 – 3,0 h) und die absolute Bioverfügbarkeit etwa 79 % (CV [Variationskoeffizient] = 3,94 %) beträgt. Eine Nahrungsaufnahme führte zu einer um bis zu 14 % verringerten Exposition, einem Rückgang von C_{\max} um bis zu 18 % und verzögerte t_{\max} um 0,5 Stunden. Eine Einnahme zusammen mit den Mahlzeiten war mit keiner klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition verbunden.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen nach einer intravenösen Infusion betrug 76 Liter, was auf eine Verteilung von Baricitinib in das Gewebe hinweist. Baricitinib wird zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Baricitinib wird durch CYP3A4 vermittelt, wobei weniger als 10 % der verabreichten Dosis eine Biotransformation durchlaufen. Im Plasma konnten keine Metaboliten quantifiziert werden. In einer klinischen pharmakologischen Studie wurde Baricitinib vorwiegend als unveränderter Wirkstoff über den Urin (69 %) und die Faeces (15 %) ausgeschieden. Nur vier unwesentliche oxidative Metaboliten wurden identifiziert (3 im Urin, 1 in den Faeces), was ungefähr 5 % bzw. 1 % der Dosis ausmacht. *In vitro* ist Baricitinib ein Substrat für CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP und MATE2-K und könnte ein klinisch relevanter Inhibitor des Transporters OCT1 sein (siehe Abschnitt 4.5). Baricitinib ist in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor der Transporter OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 und MATE2-K.

Elimination

Die renale Elimination ist der wesentliche Clearance-Mechanismus für Baricitinib, mittels glomerulärer Filtration und aktiver Ausscheidung über OAT3, Pgp, BCRP und MATE2-K. In einer

klinischen pharmakologischen Studie wurden etwa 75 % der verabreichten Dosis über den Urin eliminiert, während etwa 20 % der Dosis über die Faeces ausgeschieden wurden.

Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) und die Halbwertszeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis betragen 9,42 l/Std (CV = 34,3 %) und 12,5 Stunden (CV = 27,4 %). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sind C_{\max} und AUC im Steady State um jeweils das 1,4- bzw. 2,0-fache höher als bei Gesunden.

Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) und die Halbwertszeit bei Patienten mit atopischer Dermatitis betrug 11,2 l/Std (CV = 33,0 %) bzw. 12,9 Std (CV = 36,0 %). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis sind C_{\max} und AUC im Steady State jeweils das 0,8-fache von jenen Werten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) und die Halbwertszeit bei Patienten mit Alopecia areata betrug 11,0 l/Std (CV = 36,0 %) bzw. 15,8 Std (CV = 35,0 %). Bei Patienten mit Alopecia areata betragen C_{\max} und AUC im Steady State jeweils das 0,9-fache von jenen Werten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es zeigte sich, dass die Nierenfunktion die Baricitinib-Exposition signifikant beeinflusst. Die mittleren Verhältnisse von AUC bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung zu Patienten mit normaler Nierenfunktion betragen 1,41 (90 % CI: 1,15 – 1,74) und 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73). Die mittleren Verhältnisse von C_{\max} bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung zu Patienten mit normaler Nierenfunktion betragen 1,16 (90 % CI: 0,92–1,45) und 1,46 (90 % CI: 1,17-1,83). Siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung gab es keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Baricitinib. Die Anwendung von Baricitinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Ein Alter von ≥ 65 Jahren oder ≥ 75 Jahren hat keinen Einfluss auf die Baricitinib-Exposition (C_{\max} und AUC).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit, Wirksamkeit und die Pharmakokinetik von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere intrinsische Faktoren

Körpergewicht, Geschlecht, Rasse und ethnische Herkunft hatten keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Baricitinib. Die mittleren Effekte von intrinsischen Faktoren auf pharmakokinetische Parameter (AUC und C_{\max}) lagen generell im inter-individuellen pharmakokinetischen Schwankungsbereich. Es ist daher aufgrund dieser Patientencharakteristika keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Reduktion der Lymphozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie eine lymphoide Depletion von Organen/Geweben des Immunsystems wurden in Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet. Opportunistische Infektionen in Form von Demodikosen (Räude) wurden bei Hunden bei ungefähr der 7-fachen humantherapeutischen Exposition beobachtet. Abnahmen der roten Blutzellparameter wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden bei etwa der 6- bis 36-fachen humantherapeutischen Exposition beobachtet. Bei einigen Hunden wurde eine Degeneration der sternalen Wachstumsfuge beobachtet, in geringer Häufigkeit und auch bei den Kontrolltieren, aber mit einer dosisabhängigen Wirkung hinsichtlich des Schweregrades. Zurzeit ist nicht bekannt, ob dies klinisch relevant ist.

In reproduktionstoxikologischen Studien bei Ratten und Kaninchen zeigte sich, dass Baricitinib (bei Exposition von ungefähr der 10- bzw. der 39-fachen humantherapeutischen Exposition) das Wachstum/Gewicht der Föten reduziert und zu Skelettmissbildungen führt. Bei der 2-fachen humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC wurden an den Föten keine Nebenwirkungen beobachtet.

In einer kombinierten Fertilitätsstudie an männlichen/weiblichen Ratten verminderte Baricitinib die Gesamtpaarungsleistung (verminderte Fertilitäts- und Konzeptionsindizes). Bei weiblichen Ratten zeigte sich eine verminderte Anzahl von Corpora lutea und Implantationsstellen, vermehrte Präimplantationsverluste und/oder schädliche Wirkungen auf das intrauterine Überleben der Embryos. Da weder auf die Spermatogenese (Bewertung mittels Histopathologie) noch auf die Samen/Spermien-Endpunkte bei männlichen Ratten Effekte festgestellt wurden, war die verminderte Gesamtpaarungsleistung wahrscheinlich die Folge der Effekte bei weiblichen Tieren.

Baricitinib wurde in der Milch von laktierenden Ratten festgestellt. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurden bei der 4- bzw. 21-fachen humantherapeutischen Exposition sowohl ein vermindertes Gewicht der Jungtiere als auch eine verringerte postnatale Überlebensrate beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Eisen(III)-oxid (E172)
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
Macrogol
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polychlortrifluorethylen//Aluminium Blisterpackungen in Umkartons mit 14, 28, 35, 56, 84 oder 98 Filmtabletten.

Polyvinylchlorid/Aluminium/orientiertes Polyamid//Aluminium perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 28 x 1 oder 84 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande.

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Olumiant 2 mg Filmtabletten

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 Filmtabletten

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Baricitinib in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der nationalen Zulassungsbehörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Die Hauptziele des Programms sind, verordnende Ärzte auf die Risiken, die mit der Arzneimittelanwendung verbunden sind, aufmerksam zu machen und spezifische

Risikominimierungsmaßnahmen, die vor und während der Behandlung mit Baricitinib anzuwenden sind, hervorzuheben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Baricitinib vermarktet wird, alle Ärzte, die Baricitinib potentiell verordnen, die Schulungsmaterialien für Ärzte erhalten. Diese müssen Folgendes beinhalten:

- Die Fachinformation
- Die Packungsbeilage, einschließlich des Patientenpasses
- Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe zur Unterstützung des Gesprächs mit dem Patienten
- Zusätzliche Patientenpässe

Das Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe muss folgende Kernelemente enthalten:

- Baricitinib erhöht das potentielle Risiko von Infektionen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.
- Die Baricitinib-Behandlung ist im Fall eines Herpes zoster oder bei jeder anderen Infektion, die nicht auf eine Standardtherapie anspricht, zu unterbrechen. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, nachdem die Infektion abgeheilt ist. Patienten sollen während oder unmittelbar vor einer Baricitinib-Behandlung keine attenuierten Lebendimpfstoffe erhalten.
- Verordnende Ärzte sollen die Patienten auf Virushepatitis testen, bevor eine Baricitinib-Behandlung begonnen wird. Eine aktive Tuberkulose soll ebenfalls ausgeschlossen werden.
- Die Baricitinib-Behandlung ist mit einer Hyperlipidämie assoziiert. Verordnende Ärzte sollen die Lipid-Parameter der Patienten überprüfen und gegebenenfalls eine Hyperlipidämie behandeln.
- Bei Patienten, die Baricitinib erhielten, wurden Fälle von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet. Baricitinib ist bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE mit Vorsicht anzuwenden. Patienten müssen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen von TVT/LE sofort medizinische Hilfe aufzusuchen.
- Die Baricitinib-Behandlung ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da präklinische Daten ein vermindertes Wachstum sowie Missbildungen der Föten zeigten. Die Ärzte müssen Frauen im gebärfähigen Alter darauf hinweisen, dass während der Anwendung und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden ist. Falls eine Schwangerschaft geplant ist, soll die Baricitinib-Behandlung beendet werden.
- Das Ziel und die Anwendung des Patientenpasses.

Der Patientenpass muss folgende Kernelemente enthalten:

- Die Baricitinib-Behandlung kann das Risiko von Infektionen sowie viraler Reaktivierung erhöhen.
- Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich allgemeiner Symptome, und insbesondere Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose- und eines Herpes zoster; eine Warnung für die Patienten, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen.
- Baricitinib darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Patientinnen müssen ihren Arzt informieren, falls sie schwanger werden (oder schwanger werden möchten).
- Es könnte notwendig sein, die Cholesterin-Werte der Patienten während der Behandlung zu kontrollieren.
- Baricitinib kann Blutgerinnsel im Bein verursachen, die in die Lunge wandern können; Gemeinsam mit dem Warnhinweis für Patienten, sofort medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome eines Blutgerinnsels auftreten, wird eine Beschreibung dieser Anzeichen und Symptome zur Verfügung gestellt.
- Die Kontaktdaten des verordnenden Arztes.

- Die Patienten sollen den Patientenpass jederzeit mit sich tragen und diesen anderen Ärzten oder medizinischem Fachpersonal, von denen sie behandelt werden, zeigen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 2 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant 2 mg Filmtabletten
Baricitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Baricitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
35 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten
28 x 1 Filmtabletten
84 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

QR-Code wird eingefügt + www.olumiant.eu

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Olumiant 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**NICHT PERFORIERTE KALENDER-BLISTERPACKUNGEN FÜR 2 MG
FILMTABLETTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant 2 mg Tabletten
Baricitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
PERFORIERTE EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNGEN FÜR 2 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant 2 mg Tabletten
Baricitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 4 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant 4 mg Filmtabletten
Baricitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 4 mg Baricitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
35 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
98 Filmtabletten
28 x 1 Filmtabletten
84 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

QR-Code wird eingefügt + www.olumiant.eu

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Olumiant 4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
NICHT PERFORIERTE KALENDER-BLISTERPACKUNGEN FÜR 4 MG
FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant 4 mg Tabletten
Baricitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
PERFORIERTE EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNGEN FÜR 4 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant 4 mg Tabletten
Baricitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Olumiant 2 mg Filmtabletten **Olumiant 4 mg Filmtabletten** Baricitinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Olumiant und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olumiant beachten?
3. Wie ist Olumiant einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Olumiant aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Olumiant und wofür wird es angewendet?

Olumiant enthält den Wirkstoff Baricitinib. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Januskinase-Inhibitoren genannt werden. Diese helfen, Entzündungen zu vermindern.

Rheumatoide Arthritis

Olumiant wird angewendet, um Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, einer entzündlichen Gelenkerkrankung, zu behandeln, wenn die bisherige Behandlung nicht ausreichend gewirkt hat oder nicht vertragen wurde. Olumiant kann alleine oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, wie etwa Methotrexat, angewendet werden.

Olumiant wirkt, indem es die Aktivität eines "Januskinase" genannten Enzyms im Körper vermindert. Dieses Enzym ist am Entzündungsprozess beteiligt. Durch die Verminderung der Aktivität dieses Enzyms hilft Olumiant Schmerzen, Steifigkeit und Schwellungen in Ihren Gelenken und Müdigkeit zu vermindern sowie Schädigungen von Knochen und Knorpel in den Gelenken zu verzögern. Diese Wirkungen können Ihnen helfen, Ihre normalen täglichen Aktivitäten auszuüben und dadurch die durch die Krankheit beeinträchtigte Lebensqualität von Patienten mit rheumatoider Arthritis verbessern.

Atopische Dermatitis

Olumiant wird angewendet, um Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, auch bekannt als atopisches Ekzem oder Neurodermitis, zu behandeln. Olumiant kann alleine oder zusammen mit äußerlich auf der Haut anzuwendenden Arzneimitteln zur Behandlung von Ekzemen angewendet werden.

Olumiant wirkt, indem es die Aktivität eines "Januskinase" genannten Enzyms im Körper vermindert. Dieses Enzym ist am Entzündungsprozess beteiligt. Durch die Verminderung der Aktivität dieses Enzyms hilft Olumiant, den Zustand Ihrer Haut zu verbessern und den Juckreiz zu lindern. Darüber hinaus hilft Olumiant, Ihre Schlafstörungen (aufgrund von Juckreiz) und Ihre Gesamtlebensqualität zu

verbessern. Olumiant verbessert nachweislich auch begleitende Symptome bei atopischer Dermatitis, wie Hautschmerzen, Angst und Depressionen.

Kreisrunder Haarausfall (Alopecia areata)

Olumiant wird angewendet, um Erwachsene mit schwerem kreisrunden Haarausfall zu behandeln. Dabei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die durch entzündlichen, nicht vernarbenden Haarausfall auf der Kopfhaut, im Gesicht und manchmal auf anderen Körperregionen gekennzeichnet ist. Ein solcher Haarausfall kann wiederkehrend und fortschreitend sein.

Olumiant wirkt, indem es die Aktivität eines "Januskinase" genannten Enzyms im Körper vermindert. Dieses Enzym ist am Entzündungsprozess beteiligt. Durch die Verminderung der Aktivität dieses Enzyms unterstützt Olumiant das Nachwachsen der Haare an Kopfhaut, Gesicht und anderen von der Krankheit betroffenen Körperbereichen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Olumiant beachten?

Olumiant darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Baricitinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit Olumiant, wenn Sie

- derzeit eine Infektion haben oder häufig Infektionen bekommen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Symptome wie Fieber, Wunden, stärkere Müdigkeit als normal oder Zahnprobleme bekommen - diese können Anzeichen einer Infektion sein. Olumiant kann die Fähigkeit Ihres Körpers, Infektionen zu bekämpfen, vermindern und eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit, eine neue Infektion zu bekommen, erhöhen.
- Tuberkulose haben oder bereits einmal Tuberkulose hatten. Möglicherweise müssen Sie auf Tuberkulose getestet werden, bevor Sie Olumiant erhalten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Olumiant anhaltenden Husten, Fieber, nächtliche Schweißausbrüche und Gewichtsverlust bekommen. Dies können Anzeichen von Tuberkulose sein.
- bereits einmal eine Herpes-Infektion (Gürtelrose) hatten, denn Olumiant kann eine solche Herpes-Erkrankung wieder aufflammen lassen. Verständigen Sie Ihren Arzt, falls Sie während der Behandlung mit Olumiant einen schmerzhaften Hautausschlag mit Bläschenbildung bekommen. Dies kann ein Anzeichen einer Gürtelrose sein.
- Hepatitis B oder C haben oder bereits einmal hatten.
- eine Impfung benötigen. Sie sollten bestimmte Impfstoffe (Lebendimpfstoffe) nicht erhalten, während Sie Olumiant anwenden.
- Krebs haben. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie Olumiant einnehmen dürfen.
- schlechte Leberwerte haben.
- bereits früher einmal ein Blutgerinnsel in den Beinvenen (tiefe Venenthrombosen) oder der Lunge (Lungenembolie) hatten. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie schmerzhaft geschwollene Beine, Brustschmerzen oder Atemnot bekommen, da dies Anzeichen für Blutgerinnsel in den Venen sein können.
- eine Divertikulitis (eine Art von Entzündung des Dickdarms) oder Magen- oder Darmgeschwüre hatten (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie bei sich eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie unverzüglich einen Arzt informieren:

- Engegefühl in der Brust
- Keuchen
- Schweres Schwindelgefühl oder Benommenheit

- Schwellung von Lippen, Zunge oder Hals
- Nesselausschlag (Juckreiz oder Hautausschlag)
- Starke Bauchschmerzen, insbesondere im Zusammenhang mit Fieber, Übelkeit und Erbrechen

Möglicherweise müssen vor Beginn oder während der Behandlung mit Olumiant einige Bluttests durchgeführt werden, um festzustellen, ob Sie eine niedrige Zahl roter Blutzellen (Anämie), eine niedrige Zahl weißer Blutzellen (Neutropenie oder Lymphopenie), hohe Blutfettwerte (Cholesterin) oder hohe Werte bestimmter Leberenzyme haben, um sicherzustellen, dass eine Behandlung mit Olumiant keine Probleme verursacht.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an, da keine Informationen zur Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Einnahme von Olumiant zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie vor der Einnahme von Olumiant insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, wie z. B.:

- Probenecid (zur Behandlung von Gicht), da dieses Arzneimittel die Konzentration von Olumiant in Ihrem Blut erhöhen kann. Falls Sie Probenecid einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Olumiant 2 mg einmal täglich
- Antirheumatische Arzneimittel zur Injektion
- Arzneimittel zur Injektion, die das Immunsystem schwächen, einschließlich sogenannter zielgerichteter biologischer (Antikörper) Therapien
- Arzneimittel, die eingesetzt werden, um die Immunantwort des Körpers zu regulieren, wie zum Beispiel Azathioprin, Tacrolimus oder Ciclosporin
- Andere Arzneimittel, die zur Gruppe der Januskinase-Inhibitoren gehören
- Arzneimittel, die Ihr Divertikulitisrisiko erhöhen können, wie z. B. nichtsteroidale Entzündungshemmer (werden in der Regel zur Behandlung schmerzvoller und/oder entzündlicher Erkrankungen der Muskeln oder Gelenke angewendet) und/oder Opioide (werden zur Behandlung starker Schmerzen angewendet) und/oder Kortikosteroide (werden in der Regel zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen angewendet) (siehe Abschnitt 4)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie müssen während der Behandlung mit Olumiant und nach der letzten Einnahme von Olumiant mindestens eine weitere Woche lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sollten Sie schwanger werden, müssen Sie Ihren Arzt informieren, da Olumiant während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden darf.

Sie sollten Olumiant nicht einnehmen, während Sie stillen, weil nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Sie sollten gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie stillen oder Olumiant einnehmen sollen. Beides gleichzeitig sollten Sie nicht tun.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Olumiant hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Olumiant enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Olumiant einzunehmen?

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung Ihrer Erkrankung erfahrenen Arzt begonnen werden. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Rheumatoide Arthritis, atopische Dermatitis und Alopecia areata

Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg einmal täglich. Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis von 2 mg einmal täglich verordnen, insbesondere, wenn Sie über 75 Jahre alt sind oder ein erhöhtes Risiko für Infektionen haben. Wenn die Behandlung gut wirkt, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zu reduzieren.

Wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, beträgt die empfohlene Dosis von Olumiant 2 mg einmal täglich.

Olumiant ist zum Einnehmen bestimmt. Sie sollten Ihre Tablette mit Wasser schlucken. Sie können die Tabletten unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Um sich besser an die Einnahme von Olumiant zu erinnern, könnte es für Sie einfacher sein, die Tabletten jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Olumiant eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Olumiant eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Es könnten Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, die in Abschnitt 4 beschrieben werden.

Wenn Sie die Einnahme von Olumiant vergessen haben

- Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach.
- Wenn Sie Ihre Einnahme einen gesamten Tag vergessen haben, lassen Sie die versäumte Einnahme einfach aus und nehmen Sie Ihre übliche Dosis am darauffolgenden Tag.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Olumiant abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Olumiant nicht ab, außer Ihr Arzt rät Ihnen dazu.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Infektionen wie Gürtelrose und Lungenentzündung (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie folgende Symptome bemerken, da sie Anzeichen sein können von:

- einer Gürtelrose (Herpes zoster): schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschenbildung und Fieber (sehr selten bei atopischer Dermatitis und gelegentlich bei Alopecia areata)
- einer Lungenentzündung: anhaltender Husten, Fieber, Kurzatmigkeit und Müdigkeit (gelegentlich bei atopischer Dermatitis und Alopecia areata)

Schwerwiegende Lungenentzündung und schwerwiegende Gürtelrose traten gelegentlich auf.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen von Hals und Nase
- hohe Blutfettwerte (Cholesterin), nachgewiesen durch Bluttest

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieberbläschen (Herpes simplex)
- Infektionen, die eine Magenverstimmung oder Durchfall verursachen (sogenannte Gastroenteritis)
- Harnwegsinfektion
- erhöhte Zahl von Blutplättchen (Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind), nachgewiesen durch Bluttest (gelegentlich bei atopischer Dermatitis und Alopecia areata)
- Kopfschmerzen
- Übelkeit (gelegentlich bei atopischer Dermatitis)
- Bauchschmerzen (gelegentlich bei Alopecia areata)
- hohe Leberwerte, nachgewiesen durch Bluttest (gelegentlich bei atopischer Dermatitis)
- Ausschlag
- Akne (gelegentlich bei rheumatoider Arthritis)
- Anstieg eines Enzyms mit der Bezeichnung Kreatinkinase, nachgewiesen durch Bluttest (gelegentlich bei rheumatoider Arthritis)
- Entzündung (Schwellung) der Haarfollikel, insbesondere im Bereich der Kopfhaut, verbunden mit dem Nachwachsen der Haare (beobachtet bei Alopecia areata)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- geringe Zahl von weißen Blutzellen (Neutrophile), nachgewiesen durch Bluttest
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride), nachgewiesen durch Bluttest
- hohe Leberenzymwerte, nachgewiesen durch Bluttest (häufig bei Alopecia areata)
- Gewichtszunahme
- Schwellung des Gesichts
- Nesselsucht
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen der Lunge
- Blutgerinnsel in den Bein- oder Beckenvenen, bezeichnet als tiefe Venenthrombose (TVT)
- Divertikulitis (schmerzhafte Entzündung der kleinen Ausstülpungen in der Darmschleimhaut)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Olumiant aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Olumiant enthält

- Der Wirkstoff ist Baricitinib. Jede Tablette enthält 2 mg oder 4 mg Baricitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 „Olumiant enthält Natrium“), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Eisen(III)-oxid (E172), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum und Titandioxid (E171).

Wie Olumiant aussieht und Inhalt der Packung

Olumiant 2 mg Filmtabletten sind hellrosa, längliche Tabletten, Größe 9 x 7,5 mm, mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite.

Olumiant 4 mg Filmtabletten sind rosa, runde Tabletten, Durchmesser 8,5 mm, mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „4“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten sind abgerundet und in der Mitte vertieft, um Ihnen die Handhabung zu erleichtern.

Olumiant 2 mg und 4 mg ist in Blisterpackungen mit 14, 28, 35, 56, 84 und 98 Tabletten in Kalenderpackungen und mit 28 x 1 und 84 x 1 Tabletten in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande.

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" 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.

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tel: +372 6 817 280

Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ 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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

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

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

QR-Code wird eingefügt + www.olumiant.eu

Bitte trennen Sie diesen Teil der Packungsbeilage ab und tragen Sie ihn bei sich.

**Information für Patienten über OLUMIANT
(Baricitinib)**

Dieser Patientenpass enthält wichtige Informationen, über die Sie vor und während der Olumiant-Behandlung Bescheid wissen sollten.

Tragen Sie dieses Dokument mit sich und zeigen Sie es anderen Ärzten oder medizinischem Fachpersonal, von denen Sie behandelt werden.

Ihr Name:

Name des Arztes, der Ihnen Olumiant verordnet hat:

Telefonnummer des Arztes:

Schwangerschaft:

- Nehmen Sie Olumiant nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.
- Wenden Sie während der Olumiant-Behandlung sowie nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode an.
- Falls Sie schwanger werden oder werden möchten, teilen Sie dies Ihrem Arzt sofort mit.

Infektionen:

Olumiant kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Sie eine neue Infektion bekommen bzw. dass eine Virusreaktivierung ausgelöst wird. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer Infektion bemerken, wie z. B.:

- Fieber, Wunden, das Gefühl ungewohnt starker Müdigkeit oder Zahnprobleme.
- Anhaltender Husten, Fieber, nächtliches Schwitzen und Gewichtsverlust. Dies können Symptome einer Tuberkulose (einer Infektionskrankheit der Lungen) sein.
- Schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschenbildung. Dies kann ein Anzeichen einer Herpes zoster-Infektion sein.

Blutfettwerte:

Ihr Arzt kann während Ihrer Olumiant-Behandlung Ihre Blutfettwerte überprüfen, z. B. Ihren Cholesterinwert.

Blutgerinnsel:

Olumiant kann Blutgerinnsel im Bein verursachen, die in die Lunge wandern können. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Schwellung oder Schmerzen in einem Bein
- Wärmegefühl oder Rötung in einem Bein
- Unerwartete Kurzatmigkeit
- Schnelles Atmen
- Schmerzen in der Brust