

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur  
Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af baricitíníbi.

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af baricitíníbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleikar, 9 x 7,5 mm aflangar töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „2“ á hinn hliðinni.

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, 8,5 mm kringlóttar töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „4“ á hinn hliðinni.

Á báðum hliðum töflunnar er dæld.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Baricitíníbi er ætlað til meðferðar á meðalvirkri eða alvarlega virkri iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa svarað nægilega eða haft óþol fyrir einu eða fleirum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Nota má baricitíníbi sem einlyfja meðferð eða samhliða metótrexati (sjá upplýsingar um mismunandi samsettar meðferðir í köflum 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Bráðaofnæmishúðbólga (atopic dermatitis)

Baricitíníbi er ætlað til meðferðar við meðalvirkri eða alvarlega virkri bráðaofnæmishúðbólgu hjá fullorðnum sjúklingum sem eru gjaldgengir fyrir altæka meðferð.

#### Blettaskalli (alopecia areata)

Baricitíníbi er ætlað til meðferðar við umtalsverðum blettaskalla hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af greiningu og meðferð samþykktra ábendinga skulu hefja meðferðina.

### Skammtar

#### *Iktsýki*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag. Gefa skal 2 mg einu sinni á dag þegar sjúklingur er 75 ára eða eldri og sami skammtur gæti einnig hentað sjúklingum með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar. Einnig má íhuga skammtinn 2 mg einu sinni á dag hafi náðst samfelld stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 4 mg einu sinni á dag og það hentar fyrir sjúklinginn að skammturinn sé lækkaður (sjá kafla 5.1).

#### *Bráðaofnæmishúðbólga*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag. 2 mg skammtur einu sinni á dag hentar þegar sjúklingur er 75 ára eða eldri og sami skammtur gæti einnig hentað sjúklingum með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar. Einnig má íhuga skammtinn 2 mg einu sinni á dag hafi náðst samfelld stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 4 mg einu sinni á dag og það hentar fyrir sjúklinginn að skammturinn sé lækkaður (sjá kafla 5.1).

Nota má baricitíníð með eða án staðbundinnar notkunar barkstera. Verkun baricitíníðs getur aukist ef lyfið er notað samhliða staðbundinni notkun barkstera (sjá kafla 5.1). Nota má calcineurin-hemla staðbundið, en einskorða á slíka notkun við viðkvæm svæði, svo sem andlit, háls, húðfellingar og kynfærasvæði.

Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin batamerki eftir 8 vikna meðferð.

#### *Blettaskalli*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag. 2 mg skammtur einu sinni á dag gæti hentað fyrir sjúklinga svo sem þá sem eru 75 ára eða eldri og fyrir sjúklinga með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar. Einnig má íhuga skammtinn 2 mg einu sinni á dag hafi náðst viðvarandi stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 4 mg einu sinni á dag og það hentar fyrir sjúklinginn að skammturinn sé lækkaður (sjá kafla 5.1).

Þegar stöðugri svörun hefur verið náð er ráðlagt að halda meðferð áfram a.m.k. í nokkra mánuði, til að komast hjá bakslagi. Endurmeta á ávinning og áhættu af meðferðinni reglulega fyrir hvern sjúkling.

Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin batamerki eftir 36 vikna meðferð.

#### *Upphaf meðferðar*

Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með heildareitilfrumufjölda (absolute lymphocyte count, ALC) lægri en  $0,5 \times 10^9$  frumur/l, heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophile count, ANC) lægri en  $1 \times 10^9$  frumur/l eða hjá sjúklingum þar sem blóðrauðagildi er lægra en 8 g/dl. Hefja má meðferð þegar gildi eru komin yfir þessi mörk (sjá kafla 4.4).

#### *Gjöf samhliða OAT3-hemlum*

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem taka lyf sem eru öflugir hemlar á virkni OAT3-flutningspróteina (Organic Anion Transporter 3), svo sem próbenesíð, er 2 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.5).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 60 ml á mínútu er 2 mg einu sinni á dag. Ekki er mælt með notkun baricitíníðs hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $< 30$  ml/mín. (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Ekki er mælt með notkun baricitíníbs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Aldraðir*

Klínísk reynsla hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára er mjög takmörkuð og hjá þeim sjúklingum er hæfilegur upphafsskammtur 2 mg.

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun baricitíníbs hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Baricitíníb skal taka einu sinni á dag með eða án matar og taka má lyfið á hvaða tíma dags sem er.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Sýkingar

Meðferð með baricitíníbi hefur verið tengd aukinni tíðni sýkinga, s.s. sýkinga í efri hluta öndunarfæra, samanborið við lyfleysu (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki leiddi samsett meðferð með metótrexati til aukinnar tíðni sýkinga samanborið við einlyfja meðferð með baricitíníbi.

Meta skal áhættu og ávinning meðferðar með baricitíníbi vandlega áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með virkar, langvinnar eða endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.2). Ef sýking kemur upp skal fylgjast vel með sjúklingnum og stöðva meðferðina tímabundið ef hann bregst ekki við hefðbundinni meðferð. Ekki skal hefja meðferð að nýju fyrir en sýkingin er horfin.

### *Berklar*

Skima á fyrir berklum (TB) áður en meðferð er hafin. Ekki á að gefa sjúklingum með virka berkla baricitíníb. Íhuga skal berklalyfjameðferð áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða dulda berklasýkingu.

### Óeðlileg blóðgildi

Í klínískum rannsóknum var greint frá heildarfjölda daufkyrninga (ANC)  $< 1 \times 10^9$  frumur/l, heildareitilfrumufjölda (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  frumur/l og blóðrauða  $< 8$  g/dl.

Ekki skal hefja meðferð, eða stöðva skal hana tímabundið, hjá sjúklingum þar sem ANC  $< 1 \times 10^9$  frumur/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  frumur/l eða blóðrauðagildi  $< 8$  g/dl koma fram við reglubundið eftirlit með sjúklingi (sjá kafla 4.2).

Hjá öldruðum sjúklingum með iktsýki er aukin hætta á eitilfrumnafjölgun í blóði. Mjög sjaldgæft er að tilkynnt hafi verið um illkynja eitilfrumufjölgun.

## Endurvirkjun veiru

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá endurvirkjun veiru, þar á meðal endurvirkjun herpesveiru (t.d. ristill, áblásturssótt) (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki var oftast tilkynnt um ristil (herpes zoster) hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem áður höfðu fengið meðferð með bæði liffræðilegum og venjulegum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD). Ef sjúklingur fær ristil skal stöðva meðferðina tímabundið þar til sýkingin hverfur.

Frankvæma skal skimun fyrir lifrabólgu af völdum veiru í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en meðferð með baricitíníbi hefst. Sjúklingar með staðfesta virka lifrabólgu sýkingu af gerð B eða C voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Sjúklingar sem voru með mótefni gegn lifrabólgu C en neikvæðir fyrir RNA úr lifrabólguveiru C gátu tekið þátt. Einnig fengu sjúklingar með mótefni gegn yfirborði lifrabólguveiru B og mótefni gegn kjarnahlutum lifrabólguveiru B án þess að vera með yfirborðsmótefnavaka lifrabólguveiru B að taka þátt; fylgjast skal með slíkum sjúklingum m.t.t. tjáningar á lifrabólguveiru B (HBV) DNA. Ef HBV DNA mælist skal leita ráðlegginga hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum til að skera úr um hvort stöðva eigi meðferð.

## Bólusetning

Engar upplýsingar liggja fyrir um bólusetningarviðbrögð við lifandi bóluefnum hjá sjúklingum sem fá baricitíníbi. Ekki er mælt með notkun lifandi veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með baricitíníbi stendur eða rétt áður en hún hefst. Áður en meðferð er hafin er mælt með því að allir sjúklingar fái uppfærslu á öllum bólusetningum í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisáðgerðir.

## Blóðfitur

Greint var frá skammtaháðri hækkun á blóðfitugildum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með baricitíníbi (sjá kafla 4.8). Statínmeðferð dró úr hækkunum á LDL-kólesteróli þannig að gildin urðu eins og fyrir meðferð. Blóðfitugildi á að meta um það bil 12 vikum eftir að meðferð er hafin og eftir það á að meðhöndla sjúklinga í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar um blóðfituhækkun.

## Hækkanir á lifrartransamínösum

Greint var frá skammtaháðum hækkunum á virkni alaníntransamínasa (ALAT) og aspartattransamínasa (ASAT) í blóði hjá sjúklingum sem fengu baricitíníbi (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt var um hækkun á gildum ALAT og ASAT í  $\geq 5$  og  $\geq 10$  x efri viðmiðunarmörk (ULN) í klínískum rannsóknum. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki leiddi samsett meðferð með metótrexati til aukinnar tíðni á hækkun lifrartransamínasa samanborið við einlyfja meðferð með baricitíníbi (sjá kafla 4.8).

Ef vart verður við hækkun á ALAT eða ASAT við venjubundna meðferð sjúklings og grunur er um lifrarskemmdir vegna lyfsins skal stöðva meðferð tímabundið þar til búið er að útiloka slíka greiningu.

## Illkynja sjúkdómar

Hættan á illkynja sjúkdómum, þar á meðal eitilfrumukrabbameini, er aukin hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemplandi lyf geta aukið líkurnar á illkynja sjúkdómum, þar á meðal eitilfrumukrabbameini. Ekki eru fyrirliggjandi nægjanleg klínísk gögn til að hægt sé að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma í kjölfar útsetningar með baricitíníbi. Langtímarannsókn á öryggi er enn í gangi.

## Segarek í bláæðum

Greint hefur verið frá tilvikum af segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum sem fá baricitíníbi (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við notkun baricitíníbs hjá sjúklingum sem hafa áhættuþætti fyrir segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnablóðreki, svo sem háan aldur,

offitu, hafa áður fengið segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnablóðrek, eða hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð og hreyfingarleysi í framhaldi. Ef vart verður við einkenni segamyndunar í djúplægum bláæðum eða lungnablóðreks, skal hætta meðferð og meta skal sjúklinga strax og fylgja eftir með viðeigandi meðferð.

### Eftirlit á rannsóknarstofu

**Tafla 1. Mælingar á rannsóknarstofu og leiðbeiningar varðandi eftirlit**

Mælingar á rannsóknarstofu	Aðgerð	Leiðbeiningar varðandi eftirlit
Blóðfitugildi	Meðhöndla á sjúklinga í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar um blóðfituhækkun	12 vikum eftir upphaf meðferðar og eftir það í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar um blóðfituhækkun
Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)	Stöðva á meðferð ef ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> frumur/l og hefja má meðferð aftur þegar ANC er komið yfir þetta gildi á ný	Fyrir upphaf meðferðar og eftir það í samræmi við venjubundna meðferð sjúklings
Heildareitilfrumufjöldi (ALC)	Stöðva á meðferð ef ALC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> frumur/l og hefja má meðferð aftur þegar ALC er komið yfir þetta gildi á ný	
Blóðrauði (Hb)	Stöðva á meðferð ef Hb < 8 g/dl og hefja má meðferð aftur þegar Hb er komið yfir þetta gildi á ný	
Lifrartransamínasar	Ef grunur leikur á lifrarskaða af völdum lyfja skal stöðva gjöf tímabundið	

### Ónæmisbælandi lyf

Ekki er mælt með samhliða notkun sjúkdómstemprandi líftækni-gigtarlyfja, líffræðilegra ónæmistemprandi lyfja eða annarra Janus-kínasa (JAK) hemla, þar sem ekki er hægt að útiloka áhættuna á viðbótarónæmisbælingu.

Gögn varðandi notkun baricitíníbs með öflugum ónæmisbælandi lyfjum (t.d. azatíoprín, takrólímus, cíklosporín) hjá sjúklingum með iktsýki eru takmörkuð og gæta skal varúðar þegar slík samhliða notkun á sér stað (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða cíklosporíni eða öðrum öflugum ónæmisbælandi lyfjum hjá sjúklingum með bráðafnæmishúðbólgu eða blettaskalla hefur ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

### Ofnæmi

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um ofnæmi sem tengdist gjöf baricitíníbs. Ef fram koma alvarleg ofnæmisviðbrögð eða bráðafnæmisviðbrögð á að hætta meðferð tafarlaust.

### Sarpbólga

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarpbólgu og rof í meltingarvegi í klínískum rannsóknum og í gögnum eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Baricitíníb skal nota með varúð hjá sjúklingum með sarpbólgu sjúkdóm einkum hjá þeim sem fá samhliða langtíma lyfjameðferð með lyfjum sem tengjast aukinni hættu á sarpbólgu: bólgueyðandi gigtarlyfjum, barksterum og ópíóíðum. Tafarlaust skal meta sjúklinga með ný teikn og einkenni frá kviðarholi svo hægt sé að snemmgreina sarpbólgu eða rof í meltingarvegi.

## Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Lyfhrifamiliverkanir

##### *Ónæmisbælandi lyf*

Notkun samhliða sjúkdómstemprandi líftækni-gigtarlyfjum, líffræðilegum ónæmistemprandi lyfjum eða öðrum JAK-hemlum hefur ekki verið rannsökuð. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki var notkun baricitíníbs með öflugum ónæmisbælandi lyfjum svo sem azatíoprín, takrólímus eða cíclopórin, takmörkuð og ekki er hægt að útiloka áhættuna á viðbótarónæmisbælingu. Hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla hefur notkun samhliða cíclopórinu eða öðrum öflugum ónæmisbælandi lyfjum ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

#### Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf baricitíníbs

##### *Flutningsprótein*

*In vitro* er baricitíníb hvarfefni fyrir lífrænt anjónaflutningsprótein (OAT)3, P-glykóprótein (Pgp), viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP) og fjöllyfja- og eiturefnaútprýstiprótein (MATE)2-K. Í klínískri lyfjafræðirannsókn leiddi gjöf próbenesíðs (sem er OAT3-hemill með miklum hamlandi áhrifum) til um það bil tvöfaldrar hækkunar á  $AUC_{(0-\infty)}$  án þess að breytingar yrðu á  $t_{max}$  eða  $C_{max}$  baricitíníbs. Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem taka sterka OAT3-hemla, svo sem próbenesíð, er því 2 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2). Engar klínískar lyfjafræðirannsóknir hafa verið gerðar á OAT3-hemlum sem hafa minni hamlandi áhrif. Forlyfið leflúnómíð breytist hratt í teriflúnómíð, sem er vægur OAT3-hemill og gæti því leitt til aukinnar útsetningar fyrir baricitíníbi. Þar sem sérstakar rannsóknir á milliverkunum hafa ekki verið gerðar skal gæta varúðar ef leflúnómíð eða teriflúnómíð er notað samtímis baricitíníbi. Samtímis notkun OAT3-hemlanna íbúprófens og díklófenaks getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir baricitíníbi, en hamlandi áhrif þeirra á OAT3 eru minni en áhrif próbenesíðs og því er ekki búist við milliverkunum sem skipta máli klínískt. Samhliða gjöf baricitíníbs með cíclopórinu (Pgp/BCRP-hemill) eða metótrexati (hvarfefni ýmissa flutningspróteina svo sem OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 og MRP4) leiddi ekki til klínískt marktækra áhrifa á útsetningu fyrir baricitíníbi.

##### *Cýtókróm P450-ensím*

*In vitro* er baricitíníb hvarfefni cýtókróm P450 ensíms (CYP)3A4 þó svo minna en 10% af skammtinum umbroti með oxun. Í klínískum lyfjafræðirannsóknum leiddi samhliða gjöf baricitíníbs og ketókónazóls (sem er öflugur CYP3A-hemill) ekki til klínískt marktækra áhrifa á lyfjahvörf baricitíníbs. Samhliða gjöf baricitíníbs og flúkónazóls (sem er meðalöflugur hemill fyrir CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) eða rífampisíns (sem er öflugur CYP3A-örvi) leiddi ekki til klínískt marktækra breytinga á útsetningu fyrir baricitíníbi.

##### *Lyf sem breyta sýrustigi í maga*

Hækkun á pH-gildi í maga með ómeprazóli hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir baricitíníbi.

## Hugsanleg áhrif baricitíníbs á lyfjahvörf annarra lyfja

### *Flutningsprótein*

*In vitro* hefur baricitíníb ekki hamlandi áhrif á OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 eða MATE2-K við þéttni sem skiptir máli klínískt. Baricitíníb gæti haft klínískt mikilvæg hamlandi áhrif á OCT1, en þó eru ekki þekkt nein sértæk hvarfefni fyrir OCT1 þar sem hægt væri að segja fyrir um klínískt mikilvægar milliverkanir. Í klínískum lyfjafræðirannsóknum hafði það engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu þegar baricitíníb var gefið samhliða dígoxíni (hvarfefni Pgp) eða metótrexati (hvarfefni ýmissa flutningspróteina).

### *Cýtókróm P450-ensím*

Í klínískum lyfjafræðirannsóknum leiddi samhliða gjöf baricitíníbs og CYP3A-hvarfefnanna símvastatíns, etínylestradíóls eða levónorgestrels ekki til klínískt marktækra breytinga á lyfjahvörfum þessara lyfja.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Komið hefur í ljós að JAK/STAT-ferlið tekur þátt í viðloðun milli fruma og frumuskautun sem getur haft áhrif á þroska fósturvísis snemma á fósturskeiði. Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun baricitíníbs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Baricitíníb var vansköpunarvaldur hjá rottum og kaninum. Dýrarannsóknir gefa til kynna að baricitíníb í stærri skömmtum geti haft skaðleg áhrif á beinmyndun á meðgöngu (*in utero*).

Ekki má nota baricitíníb á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að meðferð lýkur. Ef sjúklingur verður barnshafandi jafnframt meðferð með baricitíníbi skal upplýsa foreldra um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort baricitíníb/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhfir og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að baricitíníb skilst út í móðurmjól (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti og konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota baricitíníb. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með baricitíníbi.

### Frjósemi

Rannsóknir á dýrum gefa til kynna að hugsanlega dragi úr frjósemi kvenna meðan á meðferð með baricitíníbi stendur en engin áhrif voru á sæðismyndun hjá körlum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Baricitíníb hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun baricitíníbs eru hækkun á LDL-kólesteróli (26,0%), sýkingar í efri hluta öndunarfarra (16,9%), höfuðverkur (5,2%), herpes-sýking (herpes simplex) (3,2%), og þvagfærasýkingar (2,9%). Alvarleg lungnabólga og alvarlegur ristill (herpes zoster) komu fyrir hjá sjúklingum með iktsýki í sjaldgæfum tilvikum.



## Tafla yfir aukaverkanir

Áætluð tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10\ 000$ ). Tíðnitölur í töflu 2 eru byggðar á samanlögðum gögnum úr klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins, hjá sjúklingum með iktsýki, bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla nema annað sé tekið fram; ef verulegur munur á tíðni kom fram milli ábendinga er þess getið í neðanmálsgreinum við töfluna.

**Tafla 2. Aukaverkanir**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri hluta öndunarfæra	Ristill (herpes zoster) <sup>b</sup> Áblásturssótt (herpes simplex) Maga- og garnabólga Þvagfærasýkingar Lungnabólga <sup>d</sup> Hársliðursbólga <sup>e</sup>	
Blóð og eitlar		Blóðflagnafjölgun >600 x 10 <sup>9</sup> frumur/l <sup>a,d</sup>	Daufkyrningafæð <1 x 10 <sup>9</sup> frumur/l <sup>a</sup>
Ónæmiskerfi			Þroti í andliti Ofsakláði
Efnaskipti og næring	Kólesterólhækkun <sup>a</sup>		Þriglýseríðahækkun <sup>a</sup>
Taugakerfi		Höfuðverkur	
Æðar			Segamyndun í djúplægum bláæðum <sup>b</sup>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnablóðrek <sup>f</sup>
Meltingarfæri		Ógleði <sup>d</sup> Kviðverkur <sup>d</sup>	Sarpbólga
Lifur og gall		Hækkun á ALAT $\geq 3$ x efri viðmiðunarmörk <sup>a,d</sup>	Hækkun á ASAT $\geq 3$ x efri viðmiðunarmörk <sup>a,c</sup>
Húð og undirhúð		Útbrot Þrymlabólur <sup>c</sup>	
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á kreatínfosfókínasa >5 x efri viðmiðunarmörk <sup>a,c</sup>	Þyngdaraukning

<sup>a</sup> Þar á meðal breytingar sem greindust í eftirliti á rannsóknarstofu (sjá texta hér á eftir).

<sup>b</sup> Tíðnitölur fyrir ristil og segamyndun í djúplægum bláæðum eru byggðar á klínískum rannsóknum á iktsýki.

<sup>c</sup> Þrymlabólur og hækkun á kreatínfosfókínasa í >5 x efri viðmiðunarmörk voru sjaldgæfar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á iktsýki.

<sup>d</sup> Ógleði og hækkun á ALAT í  $\geq 3$  x efri viðmiðunarmörk voru sjaldgæfar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á bráðaofnæmishúðbólgu. Kviðverkur var sjaldgæfur í klínískum rannsóknum á blettaskalla. Lungnabólga og blóðflagnafjölgun í >600 x 10<sup>9</sup> frumur/l voru sjaldgæfar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á bráðaofnæmishúðbólgu og blettaskalla.

<sup>e</sup> Hækkun á ASAT í  $\geq 3$  x efri viðmiðunarmörk var algeng í klínískum rannsóknum á blettaskalla.

<sup>f</sup> Tíðni lungnablóðreks er byggð á klínískum rannsóknum á iktsýki og bráðaofnæmishúðbólgu.

§ Hárslíðursbólga sást í klínískum rannsóknum á blettaskalla. Hún kom yfirleitt fram í þeim hluta hársvarðarins sem tengdist endurvexti hárs.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Meltingarfæri*

Í 52 vikna klínískum rannsóknum á iktsýki hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var tíðni ógleði meiri þegar um samsetta meðferð með metótrexati og baricítíníbi var að ræða (9,3%) samanborið við einlyfja meðferð með metótrexati (6,2%) eða einlyfja meðferð með baricítíníbi (4,4%). Í sameinuðum gögnum úr klínískum rannsóknum á iktsýki, ofnæmishúðbólgu og blettaskalla var ógleði algengust á fyrstu 2 vikum meðferðar.

Kviðverkur var yfirleitt vægur og tímabundinn, tengdist ekki sýkingum eða bólgusjúkdómum í meltingarvegi og leiddi ekki til þess að hlé væri gert á meðferð.

#### *Sýkingar*

Í sameinuðum gögnum úr klínískum rannsóknum á iktsýki, ofnæmishúðbólgu og blettaskalla voru flestar sýkingar vægar eða miðlungi alvarlegar. Í rannsóknum sem tóku til beggja skammtastærða var tilkynnt um sýkingar hjá 31,0% sjúklinga sem fengu 4 mg skammt, 25,7% sjúklinga sem fengu 2 mg skammt og 26,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum á iktsýki leiddi meðferð samhliða metótrexati til aukinnar tíðni sýkinga, borið saman við einlyfjameðferð með baricítíníbi. Ristill (herpes zoster) var algengur hjá sjúklingum með iktsýki, kom örsjaldan fyrir hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu og var sjaldgæfur hjá sjúklingum með blettaskalla. Í klínískum rannsóknum á ofnæmishúðbólgu var minna um að húðsýkingar sem þörfuðust meðferðar með sýklalyfjum kæmu fram hjá þeim sem fengu baricítíníbi en þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni alvarlegra sýkinga var svipuð hjá þeim sem fengu baricítíníbi og þeim sem fengu lyfleysu. Tíðni alvarlegra sýkinga hélst stöðug meðan á langtíma útsetningu stóð. Heildartíðni alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum var 3,2 tilvik á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum með iktsýki, 2,1 tilvik á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu og 0,8 tilvik á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum með blettaskalla. Alvarleg lungnabólga og alvarlegur ristill (herpes zoster) voru sjaldgæfar aukaverkanir hjá sjúklingum með iktsýki.

#### *Hækkunir á lifrartransamínösum*

Tilkynnt var um skammtaháðar hækkunir á ALAT og ASAT í blóði í rannsóknum sem stóðu lengur en í 16 vikur. Hækkun á meðalgildum ALAT/ASAT hélst stöðug. Flest tilfelli hækkana á lifrartransamínösum í  $\geq 3$  x efri viðmiðunarmörk voru einkennalaus og skammvinn.

Hjá sjúklingum með iktsýki leiddi samhliða notkun baricítíníbs og lyfja sem geta haft eituráhrif á lifur, svo sem metótrexats, til aukinnar tíðni slíkra hækkana.

#### *Blóðfituhækkunir*

Í sameinuðum gögnum úr klínískum rannsóknum á iktsýki, ofnæmishúðbólgu og blettaskalla tengdist meðferð með baricítíníbi skammtaháðum blóðfituhækkunum, þ.m.t. á heildarkólesteróli, LDL-kólesteróli og HDL-kólesteróli. Engar breytingar voru á hlutfalli LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls. Hækkunir sáust eftir 12 vikna meðferð og héldust stöðugar eftir það við herra gildi en grunnildi, þar á meðal í langtímaframingarsýkingunni á iktsýki. Meðalgildi heildarkólesteróls og LDL-kólesteróls hækkðu til og með viku 52 hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu eða blettaskalla. Í klínískum rannsóknum á iktsýki tengdist meðferð með baricítíníbi skammtaháðum hækkunum á þríglýseríðum. Engin hækkun varð á þríglýseríðum í klínískum rannsóknum á ofnæmishúðbólgu eða blettaskalla.

Státínmeðferð dró úr hækkunum á LDL-kólesteróli þannig að gildin urðu eins og fyrir meðferð.

### *Hækkaður kreatínfosfókínasi (CPK)*

Meðferð með baricitíníbi tengdist skammtaháðum hækkunum á CPK. Meðalgildi CPK var hækkað í viku 4 og hélst yfir upphafsgildum eftir það. Hækkun CPK í > 5 x efri viðmiðunarmörk var yfirleitt skammvinn og ekki þurfti að hætta meðferð, óháð ábendingu.

Engin staðfest tilfelli rákvöðvasundrunar (rhabdomyolysis) sáust í klínískum rannsóknum.

### *Daufkyrningafæð*

Meðalfjöldi daufkyrninga minnkaði eftir 4 vikur og hélst síðan stöðugur undir upphafsgildum. Engin bein tenging var á milli daufkyrningafæðar og þess að alvarlegar sýkingar kæmu fram. Í klínískum rannsóknum var meðferð hins vegar stöðvuð ef heildarfjöldi daufkyrninga var < 1 x 10<sup>9</sup> frumur/l.

### *Blóðflagnafjölgun*

Skammtaháð aukning á meðalfjölda blóðflagna sást og héldust gildin stöðug yfir upphafsgildum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir stakir skammtar allt að 40 mg og endurteknir skammtar allt að 20 mg daglega í 10 daga án skammtatakmarkandi eiturrhifa. Ekki var hægt að merkja nein sérstök eiturráhrif. Upplýsingar um lyfjahvörf við gjöf á stökum 40 mg skammti hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum benda til þess að yfir 90% af gefnum skammti skiljist út innan 24 klst. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir. Veita skal sjúklingum sem fá aukaverkanir viðeigandi meðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AA37

#### Verkunarháttur

Baricitíníbi er sértækur og afturkræfur hemill fyrir Janus-kínasa (JAK)1 og JAK2. Í einangruðum ensímmælingum hamlaði baricitíníbi virkni JAK1, JAK2, týrósínkínasa 2 og JAK3 með IC<sub>50</sub> gildi 5,9; 5,7; 53 og > 400 nM, í þessari röð.

Janus-kínasar (JAK) eru ensím sem taka þátt í miðlun boða innan frumna, frá viðtökum á yfirborði þeirra fyrir ýmis frumuboddefni (cýtókín) og vaxtarþætti, sem taka þátt í blóðmyndun, bólgusvörun og starfsemi ónæmiskerfisins. Hlutverk Janus-kínasa í boðferlum innan frumna er að fosfóra og virkja þannig efni úr STAT-flokki boðmiðla og umritunarörva (signal transducers and activators of transcription), sem virkja genatjáningu innan frumunnar. Baricitíníbi hefur áhrif á þessa boðferla með því að hmla ensímvirkni JAK1 og JAK2 að hluta til, og draga þannig úr fosförun og virkjun STAT-efna.

#### Lyfhrif

*Hömlun STAT3-fosfórunar af völdum IL-6*

Hjá heilbrigðum þátttakendum leiddi gjöf baricitíníbs af sér skammtaháða hömlun STAT3-fosfórunar í heilblóði af völdum IL-6. Hámarkshömlun átti sér stað 2 klukkustundum eftir lyfjagjöf og eftir 24 klukkustundir voru gildin orðin nær eðlileg að nýju.

#### *Immúnóglóbúlín*

Meðaltalsgildi IgG, IgM og IgA í sermi lækkaði 12 vikum eftir upphaf meðferðar og hélst stöðugt í lægra gildi en grunnildi í að minnsta kosti 104 vikur. Hjá flestum sjúklingum áttu breytingar á immúnóglóbúlínum sér stað innan eðlilegra viðmiðunarmarka.

#### *Eitilfrumur*

Meðal heildareitilfrumufjöldi jókst 1 viku eftir upphaf meðferðar, var kominn í grunnildi að nýju í viku 24 og hélst stöðugur eftir það í að minnsta kosti 104 vikur. Hjá flestum sjúklingum áttu breytingar á eitilfrumufjölda sér stað innan eðlilegra viðmiðunarmarka.

#### *C-hvarfgjarnt prótein*

Hjá sjúklingum með iktsýki kom lækkun á C-hvarfgjörnu próteini (CRP) fram í sermi jafnvel strax 1 viku eftir upphaf meðferðar og sú lækkun hélst svo lengi sem lyfið var tekið.

#### *Kreatínín*

Í klínískum rannsóknum kom fram hækkun á meðalgildi kreatíníns í sermi um 3,8  $\mu\text{mól/l}$  tveimur vikum eftir upphaf meðferðar með baricitíníbi, gildin voru stöðug eftir það. Þetta er hugsanlega vegna hömlunar á seytingu kreatíníns í nýrnapiplum af völdum baricitíníbs. Af þessum sökum getur áætlaður gauksúunarhraði sem byggður er á kreatíníni í sermi verið lítillega minnkaður, án þess að um sé að ræða skerta nýrnastarfsemi eða aukaverkanir tengdar nýrum. Hjá sjúklingum með blettaskalla hélt meðalgildi kreatíníns í sermi áfram að aukast fram í viku 52. Hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla tengdist baricitíníbb lækkun á gildi cystatins C (einnig notað til að meta gauksúunarhraða) í viku 4, en eftir það varð engin frekari lækkun.

#### *In vitro húðlíkan*

Í *in vitro* líkani af mannahúð, sem meðhöndlað var með cýtókínunum sem tengjast forstígum bólgu (þ.e. IL-4, IL-13, IL-31) dró baricitíníbb úr tjáningu pSTAT3 í hyrnisfrumum yfirhúðar og jók tjáningu filaggríns, próteins sem gegnir hlutverki við þröskuldsvirkni húðarinnar og í meingerð bráðaofnæmishúðbólgu.

#### Bóluefnisrannsókn

Áhrif baricitíníbs á vessasvörun við bóluefnum sem ekki eru lifandi voru metin hjá 106 liðargigtarsjúklingum í stöðugri meðferð með 2 eða 4 mg af baricitíníbi sem fengu bólusetningu með óvirkjuðu bóluefni gegn pneumokokkum eða stífkrampa. Meirihluti þessara sjúklinga ( $n = 94$ ) fékk samhliðameðferð með metótrexati. Hjá heildarþýði sjúklinganna gaf bólusetning gegn pneumokokkum fullnægjandi IgG mótefnasvörun hjá 68% sjúklinganna (95% CI: 58,4%, 76,2%). Hjá 43,1% sjúklinganna (95% CI: 34%, 52,8%) náðist fullnægjandi IgG mótefnasvörun við bólusetningu gegn stífkrampa.

#### Klínísk verkun

##### *Iktsýki*

Verkun og öryggi baricitíníbs sem gefið var einu sinni á dag var metið í fjórum III. stigs slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum á fullorðnum sjúklingum með meðalvirka eða alvarlega virka iktsýki sem var greind samkvæmt forsendum ACR/EULAR 2010 (tafla 3). Við upphaf rannsóknar þurftu að minnsta kosti 6 aumir og 6 bólgur liðir að vera til staðar. Allir sjúklingar sem luku þessum rannsóknum gátu tekið þátt í langtímaframingarsrannsókn þar sem meðferð var haldið áfram í allt að 4 ár.

**Tafla 3. Samantekt á klínískum rannsóknum**

Heiti rannsóknar (lengd)	Þýði (fjöldi)	Meðferðarhópar	Samantekt á lykilniðurstöðum
RA-BEGIN (52 vikur)	Tóku ekki metótrexat (MTX-naíve <sup>1</sup> ) (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag ásamt metótrexati</li> <li>• Metótrexat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 24</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Framgangur samkvæmt röntgen (mTSS)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 vikur)	Ónæg svörun við metótrexati (MTX-IR <sup>2</sup> ) (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Adalimumab 40 mg undir húð á 2 vikna fresti</li> <li>• Lyfleysa</li> </ul> <p>Allir sjúklingar á bakgrunnsmeðferð með metótrexati</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 12</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Framgangur samkvæmt röntgen (mTSS)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> <li>• Stirðleiki í liðum að morgni</li> </ul>
RA-BUILD (24 vikur)	Ónæg svörun við hefðbundnum sjúkdómstempri gigtarlyfjum (cDMARD-IR <sup>3</sup> ) (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Baricitíníb 2 mg einu sinni á dag</li> <li>• Lyfleysa</li> </ul> <p>Auk bakgrunnsmeðferðar með hefðbundnum sjúkdómstempri gigtarlyfjum (cDMARDs<sup>5</sup>) ef svörun var stöðug við upphaf rannsóknar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 12</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> <li>• Framgangur samkvæmt röntgen (mTSS)</li> <li>• Stirðleiki í liðum að morgni</li> </ul>
RA-BEACON (24 vikur)	Ónæg svörun við TNF (TNF-IR <sup>4</sup> ) (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Baricitíníb 2 mg einu sinni á dag</li> <li>• Lyfleysa</li> </ul> <p>Fengu bakgrunnsmeðferð með hefðbundnum sjúkdómstempri gigtarlyfjum (cDMARDs<sup>5</sup>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 12</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> </ul>

Skammstafanir: ACR = American College of Rheumatology; SDAI = einfaldaður mælikvarði á sjúkdómsvirkni (Simplified Disease Activity Index); HAQ-DI = spurningalisti um mat á heilsu-kvarði um færiskerðingu (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); mTSS = heildarstig á aðlöguðum Sharp-kvarða (modified Total Sharp Score)

<sup>1</sup> Sjúklingar sem höfðu fengið minna en 3 skammta af metótrexati (MTX); höfðu ekki fengið meðferð með öðrum hefðbundnum eða sjúkdómstempri líftækni-gigtarlyfjum (DMARD)

<sup>2</sup> Sjúklingar sem höfðu ónæga svörun við metótrexati (+/- öðrum sjúkdómstempri gigtarlyfjum); höfðu ekki fengið meðferð með líftækni-lyfjum

<sup>3</sup> Sjúklingar sem höfðu ónæga svörun við eða þöldu ekki  $\geq 1$  sjúkdómstempri gigtarlyf; höfðu ekki fengið meðferð með líftækni-lyfjum

<sup>4</sup> Sjúklingar sem höfðu ónæga svörun við eða þöldu ekki  $\geq 1$  sjúkdómstempri líftækni-gigtarlyf; þar með talið að minnsta kosti einn TNF-hemill

<sup>5</sup> Algengustu hefðbundnu sjúkdómstempri gigtarlyfin (DMARD) sem notuð voru samhliða voru m.a. metótrexat, hýdroxýklórókin, leflúnómíð og súlfasalazín

### *Klínísk svörun*

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu meðferð með baricitíníbi 4 mg einu sinni á dag tölfræðilega marktækt oftár með svörun sem var 20, 50 eða 70 á ACR-kvarða (American College of Rheumatology) eftir 12 vikna meðferð samanborið við lyfleysu, metótrexat eða adalimumab (tafla 4). Sá tími sem leið þar til verkun kom fram var yfirleitt stuttur og marktæk aukning var á svörun sem kom fram jafnvel strax í viku 1. Langvinn svörun kom í ljós, með ACR20/50/70 -svörun sem var viðhaldið í að minnsta kosti 2 ár, þar á meðal í langtímaframhaldsrannsókninni.

Meðferð með baricitíníbi 4 mg, annaðhvort einu sér eða samhliða hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, leiddi af sér marktækar framfarir í öllum einstökum þáttum ACR-kvarðans, þar með talið fjölda aumra og bólginna liða, heildarmati sjúklings og læknis, HAQ-DI, mati á sársauka og CRP-gildum, samanborið við lyfleysu, metótrexat eða adalimumab.

Enginn munur sem skipti máli sást á verkun eða öryggi milli undirhópa sem fengu mismunandi sjúkdómstemprandi gigtarlyf samtímis baricitíníbi.

### *Sjúkdómshlé og lítill virkni sjúkdóms*

Tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með baricitíníbi 4 mg, samanborið við lyfleysu eða metótrexat, náðu sjúkdómshléi, (SDAI  $\leq$  3,3 og CDAI  $\leq$  2,8) eða lítilli sjúkdómsvirkni eða sjúkdómshléi (DAS28-ESR eða DAS28-hsCRP  $\leq$  3,2 og DAS28-ESR eða DAS28-hsCRP  $<$  2,6) í vikum 12 og 24 (tafla 4).

Hærra hlutfall sjúkdómshlés samanborið við lyfleysu mátti sjá strax í 4. viku. Hlutfalli sjúkdómshlés og lítillar virkni sjúkdóms var viðhaldið í að minnsta kosti 2 ár.

**Tafla 4: Svörun, sjúkdómshlé og líkamsfærni**

Rannsn.	RA-BEGIN Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metótrexati			RA-BEAM Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við metótrexati			RA-BUILD Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum			RA-BEACON Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við TNF		
	Meðhöndlun hópur	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40°mg á 2 v.fr.	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>20 á ACR-kvarða:</b>												
Vika 12	59%	79%***	77%***	40%	70%***†	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
Vika 24	62%	77%**	78%***	37%	74%***††	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
Vika 52	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
<b>50 á ACR-kvarða:</b>												
Vika 12	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
Vika 24	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
Vika 52	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
<b>70 á ACR-kvarða:</b>												
Vika 12	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
Vika 24	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
Vika 52	25%	42%***	46%***		37%	31%						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
Vika 12	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
Vika 24	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
Vika 52	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
Vika 12	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
Vika 24	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
Vika 52	13%	25%**	30%***		23%	18%						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
Vika 12	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
Vika 24	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
Vika 52	16%	25%*	28%**		22%	18%						
<b>Lágmarks klíniskur mikilvægur munur á líkamsfærni HAQ-DI (lækkun á HAQ-DI um ≥ 0,30):</b>												
Vika 12	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
Vika 24	66%	77%*	74%	37%	67%***†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
Vika 52	53%	65%*	67%**		61%	55%						

Áthugið: Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð á hverjum tímapunkti byggist á þeim sem var upphaflega slembiraðað til að fá meðferð (N). Sjúklingar sem hættu meðferð eða fengu neyðarmeðferð voru ekki taldir hafa svarað meðferð eftir það.

Skammstafanir: ADA = adalimumab; BARI = baricitínib; MTX = metótrexat; PBO = lyfleysa

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 samanborið við lyfleysu (samanborið við metótrexat í rannsókninni RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 samanborið við adalimumab

*Svörun samkvæmt röntgenmyndun*

Áhrif baricitíníbs á framrás vefjaskemmda í liðum voru metin með myndgreiningu í rannsóknunum RA-BEGIN, RA-BEAM og RA-BUILD, notaðir voru aðlagður Sharp-kvarði (mTSS) og undirþættir hans, liðeyðingarkvarði og liðþrengingarkvarði.

Meðferð með baricitíníbi 4 mg leiddi af sér tölfræðilega marktæka hindrun á framrás vefjaskemmda í liðum (tafla 5). Greiningar á liðeyðingar- og liðþrengingarkvarða voru í samræmi við niðurstöðurnar almennt. Hlutfall sjúklinga þar sem engin framrás sást á röntgenmyndum (mTSS breyting  $\leq 0$ ) var marktækt hærra með baricitíníbi 4 mg samanborið við lyfleysu í vikum 24 og 52.

**Tafla 5. Breytingar samkvæmt röntgenmyndun**

Ranns.	RA-BEGIN Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metótrexati			RA-BEAM Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við metótrexati			RA-BUILD Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	BARI 4 mg	ADA 40 mg á 2.v.fr.	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Meðferðar hópur									
<b>Heildarstig á aðlöguðum Sharp-kvarða, meðalbreyting frá grunnildi:</b>									
Vika 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Vika 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Hlutfall sjúklinga með engan framgang samkvæmt röntgen<sup>b</sup>:</b>									
Vika 24	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
Vika 52	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

ADA = adalimumab; BARI = baricitíníbi; MTX = metótrexat; PBO = lyfleysa

<sup>a</sup> Gögn vegna lyfleysu í viku 52 voru fengin með línulegum framreikningi

<sup>b</sup> Engin framrás var skilgreind sem mTSS-breyting  $\leq 0$ .

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  samanborið við lyfleysu (samanborið við metótrexat í rannsókninni RA-BEGIN)

#### *Svörun með tilliti til líkamsfærni og heilsutengdar niðurstöður*

Meðferð með baricitíníbi 4 mg, annaðhvort einu sér eða samhliða hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, hafði í för með sér marktæka bót á líkamsfærni (HAQ-DI) og verkjum (0-100 sjónrænn kvarði) samanborið við öll samanburðarlyfin (lyfleysu, metótrexat, adalimumab). Sjá mátti framfarir allt frá viku 1 og í rannsóknunum RA-BEGIN og RA-BEAM var þeim viðhaldið í allt að 52 vikur.

Í RA-BEAM og RA-BUILD leiddi meðferð með baricitíníbi 4 mg til marktækrar bætingar á meðaltímalengd og alvarleika morgunstirðleika í liðum samanborið við lyfleysu eða adalimumab. Þetta var metið með rafrænni sjúklingadagbók með daglegum færslum.

Í öllum rannsóknunum greindu sjúklingar sem fengu meðferð með baricitíníbi frá bætingu á lífsgæðum, (mælt með kvarðanum SF-36 (e. Short Form (36) Health Survey Physical Component Score)) og þreytu (mælt með FACIT-þreytukvarða (e. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, FACIT-F)).

#### *Baricitíníbi 4 mg í samanburði við 2 mg*

Mismunur á verkun 4 mg skammta og 2 mg skammta var skýrastur hjá bDMARD-IR þýðinu (þátttakendur í RA-BEACON rannsókninni sem höfðu sýnt ónæga svörun við sjúkdómstemprandi líftækni-gigtarlyfjum), þar sem tölfræðilega marktækar framfarir á ACR-þáttunum fjöldi bólginna liða, fjöldi aumra liða og sökkgildi (ESR) komu fram í viku 24 hjá baricitíníbi 4 mg samanborið við lyfleysu en ekki hjá baricitíníbi 2 mg samanborið við lyfleysu. Til viðbótar kom verkun hraðar fram og var yfirleitt meirihjá hópunum í RA-BEACON og RA-BUILD rannsóknunum sem fengu 4 mg skammt samanborið við 2 mg.

Í langtímaframhaldsrannsókn var sjúklingum úr rannsóknunum RA-BEAM, RA-BUILD og RA-BEACON sem höfðu náð og viðhaldið lítilli sjúkdómsvirkni eða sjúkdómshléi (CDAI  $\leq 10$ ) eftir að minnsta kosti 15 mánaða meðferð með baricitíníbi 4 mg einu sinni á dag slembiraðað að nýju í hlutföllunum 1:1 á tvíblindan hátt til að fá áfram 4 mg einu sinni á dag eða lækka skammtinn í 2 mg einu sinni á dag. Meirihluti sjúklinganna viðhélt lítilli sjúkdómsvirkni eða sjúkdómshléi miðað við CDAI-stig:



- Í viku 12: 234/251 (93%) sem héldu áfram að fá 4 mg samanborið við 207/251 (82%) sem fóru niður í 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Í viku 24: 163/191 (85%) sem héldu áfram að fá 4 mg samanborið við 144/189 (76%) sem fóru niður í 2 mg ( $p \leq 0,05$ )
- Í viku 48: 57/73 (78%) sem héldu áfram að fá 4 mg samanborið við 51/86 (59%) sem fóru niður í 2 mg ( $p \leq 0,05$ )

Meirihluti þeirra sjúklinga þar sem sjúkdómsvirkni hafði aukist eða sjúkdómshlé stöðvast í kjölfar skammtaminnkunar náði betri stjórn að nýju á sjúkdómnum eftir að skammturinn var aukinn aftur í 4 mg.

### Bráðaofnæmishúðbólga

Mat var lagt á verkun og öryggi baricitíníbs sem einlyfjameðferðar eða ásamt staðbundinni notkun barkstera í þremur 16 vikna, slembiröðuðum, tvíblindum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu (BREEZE-AD1, -AD2 og -AD7). Í rannsóknunum tóku þátt 1.568 sjúklingar með miðlungi alvarlega eða alvarlega bráðaofnæmishúðbólgu, sem skilgreind var sem stig  $\geq 3$  í heildarmati rannsakanda (Investigator's Global Assessment, IGA), stig  $\geq 16$  á EASI-kvarða fyrir umfang og alvarleika exems (Eczema Area and Severity Index), og sjúkdómur á  $\geq 10\%$  líkamsyfirborðs. Gjaldgengir sjúklingar voru eldri en 18 ára og höfðu áður ekki svarað staðbundinni meðferð á fullnægjandi hátt eða ekki þolað hana. Sjúklingar máttu fá bráðameðferð (rescue treatment) (sem gat verið staðbundin eða altæk) og ef til þess kom töldust þeir ekki hafa svarað meðferðinni. Við upphaf BREEZE-AD7 rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir samhliða staðbundna meðferð með barksterum og sjúklingum var heimilt að nota calcineurin hemla staðbundið. Allir sjúklingar sem luku þessum rannsóknum voru gjaldgengir til þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn (BREEZE AD-3) í allt að 2 ár með áframhaldandi meðferð.

Í slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, BREEZE-AD4, var lagt mat á verkun baricitíníbs ásamt staðbundinni notkun barkstera í 52 vikur hjá 463 sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega bráðaofnæmishúðbólgu, sem ekki þoldu eða ekki máttu fá meðferð með cíklósporíni til inntöku, eða þar sem slík meðferð hafði brugðist.

### Eiginleikar við upphaf rannsókna

Í öllum meðferðarhópum samanlögðum í III. Stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 og -AD4) voru 37% þátttakenda kvenkyns, 64% voru af hvítum kynstofni, 31% voru af asískum kynstofni og 0,6% af hörundsdökkum kynstofni; meðalaldur var 35,6 ár. Í þessum rannsóknum voru 42% til 51% sjúklinga með 4 stig á IGA-kvarða (alvarleg bráðaofnæmishúðbólga) og 54% til 79% sjúklinga höfðu áður fengið altæka meðferð við bráðaofnæmishúðbólgu. Meðalstig á EASI-kvarða voru á bilinu 29,6 til 33,5 við upphaf rannsókna, vikulegt meðaltal stiga á kláðakvarða var á bilinu 6,5 til 7,1 við upphaf rannsókna, meðaltal stiga á DLQI-kvarða (Dermatology Life Quality Index) við upphaf rannsókna var á bilinu 13,6 til 14,9 og meðaltal stiga á HADS-þunglyndiskvarða (Hospital Anxiety and Depression Scale) við upphaf rannsókna var 5,0 og meðaltal stiga á HADS-kvíðakvarða við upphaf rannsókna var á bilinu 10,9 til 12,1.

### Klínísk svörun

#### 16 vikna rannsóknir á einlyfjameðferð (BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2) og ásamt staðbundinni notkun barkstera (BREEZE-AD7)

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði IGA 0 eða 1 svörun (aðalmælibreyta), EASI 75 eða bætingu um  $\geq 4$  stig á kláðakvarða í viku 16 meðal þeirra sem slembiraðað var til að fá baricitíníb 4 mg en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (tafla 6). Mynd 1 sýnir meðaltal hlutfallslegrar breytingar á EASI-stigum frá upphafi fram í viku 16.

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði  $\geq 4$  stiga bætingu á kláðakvarða meðal þeirra sem slembiraðað var til að fá baricitíníb 4 mg en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (á fyrstu meðferðarviku í BREEZE-AD1 og -AD2 og svo snemma sem í viku 2 í BREEZE-AD7;  $p < 0,002$ ).

Meðferðaráhrif í undirhópum (eftir líkamsþyngd, aldri, kyni, kynþætti, alvarleika sjúkdóms og fyrri meðferð, þ.m.t. með ónæmisbælandi lyfjum) voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarrannsóknarþýðið.

**Tafla 6. Verkun meðferðar með baricitíníbi í viku 16 (greiningarþýði<sup>a</sup>)**

Rannsókn	Einlyfjameðferð						Ásamt staðbundinni notkun barkstera		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Meðferðar hópur	Lyfleysa	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lyfleysa a	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lyfleysa	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 eða 1, % sem svöruðu <sup>b, c</sup>	4,8%	11,4%**	16,8%**	4,5%	10,6%**	13,8%**	14,7	23,9	30,6**
EASI75, % sem svöruðu <sup>c</sup>	8,8%	18,7%**	24,8%**	6,1%	17,9%**	21,1%**	22,9	43,1*	47,7**
Kláðakvarði (≥4 stiga bæting), % sem svöruðu <sup>c, d</sup>	7,2%	12,0%	21,5%**	4,7%	15,1%**	18,7%**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitíníbi

\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.

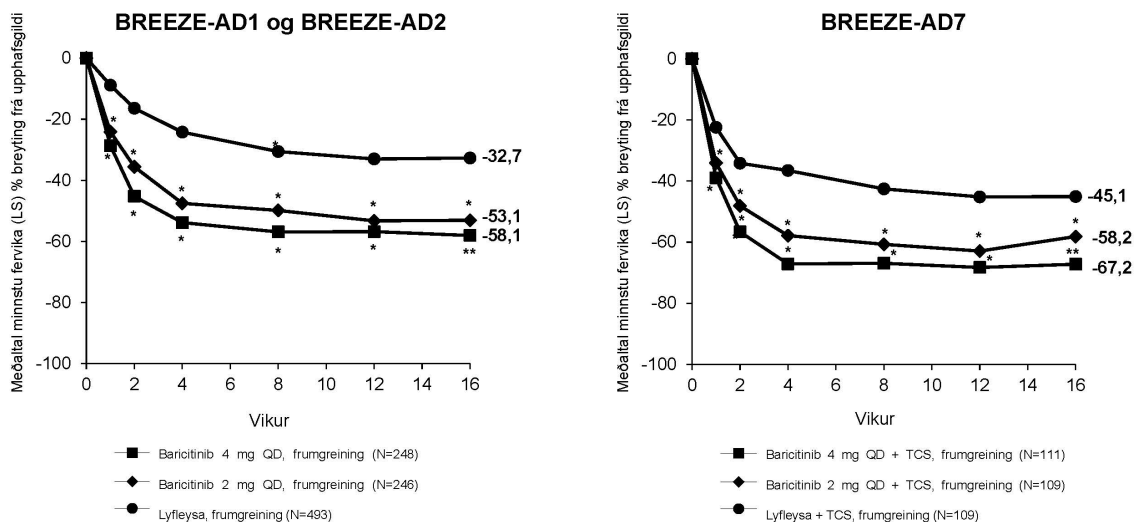
<sup>a</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar.

<sup>b</sup> Sjúklingur taldist hafa svarað meðferð ef hann var með IGA stig 0 eða 1 („hreinn húð“ eða „nánast hreinn húð“) og minnkun um ≥2 stig á IGA-kvarða frá 0 til 4.

<sup>c</sup> Tilreikningur (imputation) sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð: Sjúklingar sem fengu bráðameðferð eða sem gögn vantaði fyrir voru taldir ekki hafa svarað meðferð.

<sup>d</sup> Niðurstöður sýndar fyrir undirhóp sjúklinga sem voru gjaldgengir fyrir mat (sjúklingar með ≥4 stig á kláðakvarða við upphaf rannsóknarinnar).

## Mynd 1. Meðaltal hlutfallslegrar breytingar á EASI-stigum frá upphafi (greiningarþýði)<sup>a</sup>



\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.

<sup>a</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar. Gögn sem safnað var eftir að sjúklingar fengu bráðameðferð eða hættu að taka lyf fyrir fullt og allt voru talin vanta. Meðaltöl minnstu fervika voru reiknuð með blönduðu líkani fyrir endurteknaðar mælingar (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

### Viðhald svörunar

Til að meta viðhald svörunar voru 1.373 þátttakendur sem höfðu fengið meðferð með baricitíníbi í 16 vikur í BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) og BREEZE-AD7 (N=292) rannsóknunum gjaldgengir til þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn, BREEZE-AD3. Gögn eru tiltæk fyrir allt að 68 vikna uppsafnaða meðferð sjúklinga sem tóku þátt í BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2 rannsóknunum og í allt að 32 vikna uppsafnaða meðferð sjúklinga sem tóku þátt í BREEZE-AD7 rannsókninni. Samfelld svörun sást hjá sjúklingum sem höfðu a.m.k. einhverja svörun (IGA 0, 1 eða 2) eftir að meðferð með baricitíníbi hófst.

### *Lífsgæði/árangur sem sjúklingar skráðu sjálfir við meðferð við bráðaofnæmishúðbólgu*

Í báðum rannsóknunum á einlyfjameðferð (BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2) og í rannsókninni á meðferð ásamt notkun staðbundinna barkstera (BREEZE-AD7) bætti baricitíníbi 4 mg marktækt árangur sem sjúklingar skráðu sjálfir, þ.m.t. varðandi tölulegan kláðakvarða, svefn (ADSS), húðverk (tölulegur kvarði fyrir húðverk), lífsgæði (DLQI) og einkenni kvíða og þunglyndis (HADS), án margfeldisleiðréttingar, miðað við lyfleysu eftir 16 vikur (sjá töflu 7).

**Tafla 7. Lífsgæði/árangur sem sjúklingar skráðu sjálfir við einlyfjameðferð með baricitíníbi og meðferð með baricitíníbi ásamt staðbundinni notkun barkstera í viku 16 (greiningarþýði)<sup>a</sup>**

Rannsókn	Einlyfjameðferð						Ásamt staðbundinni notkun barkstera		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Meðferðar-hópur	Lyfleysa	baricitíníbi 2 mg	baricitíníbi 4 mg	Lyfleysa	baricitíníbi 2 mg	baricitíníbi 4 mg	Lyfleysa + barkstera	baricitíníbi 2 mg + barkstera	baricitíníbi 4 mg + barkstera
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS þáttur 2, $\geq 2$ -stiga bæting, % sem svöruðu <sup>c,d</sup>	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Breyting á húðverkja-kvarða, meðaltal (SE) <sup>b</sup>	-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)
Breyting á DLQI, meðaltal (SE) <sup>b</sup>	-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)
Breyting á HADS, meðaltal (SE) <sup>b</sup>	-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)

\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.

<sup>a</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar.

<sup>b</sup> Niðurstöður sem eru sýndar eru meðaltal minnstu fervika (LS) fyrir breytingar frá upphafi meðferðar (SE). Gögn sem safnað var eftir að sjúklingar fengu bráðameðferð eða hættu að taka lyf fyrir fullt og allt voru talin vanta. Meðaltöl minnstu fervika voru reiknuð með blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

<sup>c</sup> ADSS þáttur 2: Fjöldi skipta sem vaknað er að nóttu vegna kláða

<sup>d</sup> Tilreikningur (imputation) sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð: Sjúklingar sem fengu bráðameðferð eða sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferð. Niðurstöður sýndar fyrir undirhóp sjúklinga sem voru gjaldgengir fyrir mat (sjúklingar með  $\geq 2$  stig í 2. þætti ADSS við upphaf rannsóknarinnar).

Klínísk svörun hjá sjúklingum sem höfðu reynslu af eða máttu ekki fá meðferð með cíklósporíni (BREEZE-AD4 rannsóknin)

Alls voru 463 sjúklingar, sem ekki þöudu (n=75) eða ekki máttu (n=126) fá meðferð með cíklósporíni til inntöku, eða þar sem slík meðferð hafði brugðist (n=173), teknir inn í rannsóknina.

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem náði EASI75 svörun í viku 16. Niðurstöður varðandi aðalmælibreytuna og sumar mikilvægustu viðbótarmælibreyturnar í viku 16 eru teknar saman í töflu 8.

**Tafla 8: Verkun baricítíníbs ásamt staðbundinni notkun barkstera<sup>a</sup> í viku 16 í BREEZE-AD4 rannsókninni (greiningarþýði)<sup>b</sup>**

Rannsókn	BREEZE-AD4		
	Lyfleysa <sup>a</sup>	baricítíníb 2 mg <sup>a</sup>	baricítíníb 4 mg <sup>a</sup>
Meðferðarhópur			
N	93	185	92
EASI75, % sem svöruðu <sup>c</sup>	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 eða 1, % sem svöruðu <sup>c, e</sup>	9,7	15,1	21,7*
Kláðakvarði (≥4 stiga bæting), % sem svöruðu <sup>c, f</sup>	8,2	22,9*	38,2**
Breyting á DLQI, meðalatal (SE) <sup>d</sup>	-4,95(0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.

<sup>a</sup> Allir sjúklingar fengu staðbundna bakgrunnsmeðferð með barksterum og öllum sjúklingum var heimilt að nota calcineurin hemla staðbundið.

<sup>b</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar.

<sup>c</sup> Tilreikningur (imputation) var notaður fyrir sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð: Sjúklingar sem fengu brádameðferð eða sem gögn vantaði fyrir voru taldir ekki hafa svarað meðferð.

<sup>d</sup> Gögn sem safnað var eftir að sjúklingar fengu brádameðferð eða hættu að taka lyf fyrir fullt og allt voru talin vanta. Meðaltöl minnstu fervika voru reiknuð með blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

<sup>e</sup> Sjúklingur taldist hafa svarað meðferð ef hann var með IGA stig 0 eða 1 („hrein húð“ eða „nánast hrein húð“) og minnkun um ≥2 stig á IGA-kvarða frá 0 til 4.

<sup>f</sup> Niðurstöður sýndar fyrir undirhóp sjúklinga sem var gjaldgengur fyrir mat (sjúklingar með ≥4 stig á kláðakvarða í upphafi).

### Blettaskalli

Lagt var mat á verkun og öryggi við notkun baricítíníbs einu sinni á dag í einni breytilegri (adaptive) II./III. stigs rannsókn (BRAVE-AA1) og einni III. stigs rannsókn (BRAVE-AA2). III. stigs hluti BRAVE-AA1 rannsóknarinnar og III. stigs rannsóknin BRAVE-AA2 voru slembiraðaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu sem stóðu í 36 vikur, með framlengingu í allt að 200 vikur. Í báðum III. stigs rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað til að fá placebo, 2 mg eða 4 mg af baricítíníbi í hlutföllunum 2:2:3. Gjaldgengir sjúklingar voru fullorðnir einstaklingar, 18 ára til 60 ára karlar og 18 ára til 70 ára konur, sem höfðu verið með alvarlegan blettaskalla (hárlos á ≥50% hársvarðar) í meira en 6 mánuði þegar þeir hófu þátttöku í rannsóknunum. Sjúklingar sem höfðu verið með alvarlegan blettaskalla lengur en í 8 ár þegar rannsóknirnar hófust voru ekki gjaldgengir nema vart hefði orðið við endurvöxt hárs á þeim svæðum hársvarðarins sem hárlos hafði áhrif á einhvern tímann á undanförunum 8 árum. Einu leyfilegu samhliða meðferðir við blettaskalla voru finasteríð (eða annar 5-alfa redúktasahemill), mínoxidíl til inntöku eða staðbundinnar notkunar og bímatóprost augndropar fyrir augnhár, ef skammtar voru stöðugir við inntöku í rannsóknina.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í báðum rannsóknunum var hlutfall sjúklinga sem náði SALT-stigi (Severity of Alopecia Tool) ≤20 (80% hársvarðar eða meira þakinn hári) í viku 36. Auk þess var í báðum rannsóknunum lagt klínískt mat á hárlos í augabrúnum og augnhárum með 4 þrepa ClinRO-kvarða (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

### *Eiginleikar við upphaf rannsókna*

Í III. stigs hluta BRAVE-AA1 rannsóknarinnar og III. stigs rannsókninni BRAVE-AA2 tóku þátt 1.200 fullorðnir sjúklingar. Meðalaldur í öllum meðferðarhópum samanlagt var 37,5 ár, 61% sjúklinganna voru kvenkyns. Meðaltími sem sjúklingar höfðu verið með blettaskalla frá því að hann

kom fyrst fram var 12,2 ár og meðallengd nýjustu lotu hárloss var 3,9 ár. Miðgildi SALT-stiga í báðum rannsóknunum samanlagt var 96 (jafngildir 96% hárlosi úr hársverði) og u.þ.b. 44% sjúklinganna voru greindir með algert hárlos (alopecia universalis). Í báðum rannsóknunum samanlagt voru 69% sjúklinga með verulegt eða algert hárlos í augabrúnum við upphaf rannsókna og 58% voru með verulegt eða algert hárlos í augnhárum, metið sem 2 eða 3 ClinRO-stig fyrir augabrúnir og augnhár. Um það bil 90% sjúklinga höfðu fengið a.m.k. eina meðferð við blettaskalla einhvern tímann áður enn þeir hófu þátttöku í rannsóknunum og 50% höfðu fengið a.m.k. eitti altækt ónæmisbælandi lyf. Greint var frá því að eingöngu 4,3% sjúklinganna hefðu fengið samhliða samþykka meðferð við blettaskalla meðan á rannsóknunum stóð.

#### Klínísk svörun

Í báðum rannsóknunum náði marktækt hærra hlutfall þeirra sem var slembiraðað til að fá 4 mg einu sinni á dag af baricitíníbi en þeirra sem fengu lyfleysu SALT-stigi  $\leq 20$  í viku 36 og náðist sá árangur þegar í viku 8 í BRAVE-AA1 rannsókninni og í viku 12 í BRAVE-AA2 rannsókninni. Samræmi sást í verkun fyrir flestar viðbótarmælibreytur (tafla 9). Mynd 2 sýnir hlutfall sjúklinga sem náði SALT-stigi  $\leq 20$  til og með viku 36.

Meðferðaráhrif í undirhópum (kyn, aldur, líkamsþyngd, eGFR, kynþáttur, heimshluti, alvarleiki sjúkdóms, lengd nýjustu lotu blettaskalla) voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarrannsóknarþýðið í viku 36.

**Tafla 9. Verkun baricitíníbs til og með viku 36 í sameinuðum rannsóknunum (sameinað þýði fyrir mat á verkun í viku 36<sup>a</sup>)**

	BRAVE-AA1 (III. stigs hluti II./III. stigs rannsóknar) og BRAVE-AA2 (III. stigs rannsókn) sameinuð gögn*		
	Lyfleysa N=345	Baricitíníb 2 mg N=340	Baricitíníb 4 mg N=515
SALT $\leq 20$ í viku 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT $\leq 20$ í viku 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO mat á hárlosi í augabrúnum 0 eða 1 í viku 36 með bætingu um $\geq 2$ stig frá upphafi <sup>b</sup>	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO mat á hárlosi í augnhárum 0 eða 1 í viku 36 með bætingu um $\geq 2$ stig frá upphafi <sup>b</sup>	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Breyting á Skindex-16 aðlöguð að tilfinningaþáttum blettaskalla, meðaltal (SE) <sup>c</sup>	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Breyting á Skindex-16 aðlöguð að starfrænum þáttum (functioning domain) blettaskalla, meðaltal (SE) <sup>c</sup>	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = árangur að mati læknis (clinician-reported outcome); SE = staðalskekka

<sup>a</sup> Sameinað þýði fyrir mat á verkun í viku 36: Allir sjúklingar sem voru teknir inn í III. stigs hluta BRAVE-AA1 rannsóknarinnar og BRAVE-AA2 rannsóknina.

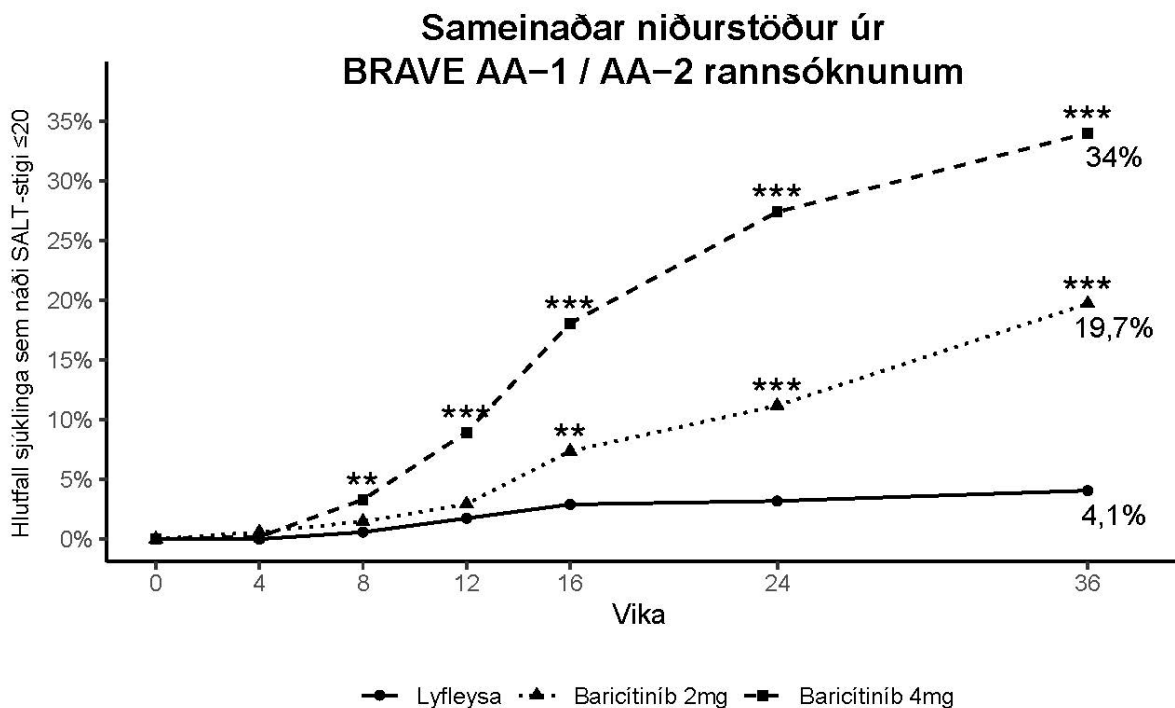
\* Niðurstöður sameinaðrar greiningar eru í samræmi við niðurstöður rannsókna hvorrar um sig  
\*\* Tölfræðilega marktækt eftir margfeldisleiðréttingu (adjustment for multiplicity) á sjónrænu mati innan hvorrar rannsóknar.

<sup>b</sup> Sjúklingar með ClinRO mat á hárlosi í augabrúnum  $\geq 2$  við upphaf rannsókna: 236 (lyfleysa), 240 (baricitíníb 2 mg), 349 (baricitíníb 4 mg). Sjúklingar með ClinRO mat á hárlosi í augnhárum  $\geq 2$  við upphaf rannsókna: 186 (lyfleysa), 200 (baricitíníb 2 mg), 307 (baricitíníb 4 mg). Við ClinRO-mat

var í báðum tilvikum notaður 4 þrepa kvarði frá 0, sem þýðir ekkert hárlos, upp í 3, sem þýðir engin greinanleg hár í augabrúnum eða augnhár.

° Stærð úrtaks til greiningar með Skindex-16 aðlagð að blettaskalla í viku 36 var n = 256 (lyfleysa), 249 (baricitíníð 2 mg), 392 (baricitíníð 4 mg).

**Mynd 2: Hlutfall sjúklinga sem náði SALT-stigi  $\leq 20$  til og með viku 36**



\*\*p-gildi fyrir baricitíníð borið saman við lyfleysu  $\leq 0,01$ ; \*\*\* p-gildi fyrir baricitíníð borið saman við lyfleysu  $\leq 0,001$ .

### Verkun til og með viku 52

Það hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með baricitíníði sem náði SALT-stigi  $\leq 20$  hélt áfram að hækka eftir viku 36 og náði 39,0% sjúklinga sem fengu 4 mg af baricitíníði í viku 52. Niðurstöður fyrir undirhópa eftir alvarleika sjúkdóms við upphaf meðferðar og lengd hárloslotu í viku 52 voru í samræmi við niðurstöður í viku 36 og niðurstöður fyrir heildarrannsóknarþýðið.

### Undirannsókn á minnkun skammta

Í BRAVE-AA2 rannsókninni var sjúklingum sem höfðu fengið 4 mg einu sinni á dag af baricitíníði frá upphaflegri slembiröðun og náð SALT-stigi  $\leq 20$  í viku 52 slembiraðað á ný á tvíblindan hátt til að halda áfram að fá 4 mg einu sinni á dag eða minnka skammta í 2 mg einu sinni á dag. Niðurstöðurnar sýna að 96% sjúklinga sem héldu áfram að fá 4 mg af baricitíníði og 74% sjúklinga sem var slembiraðað á ný til að fá 2 mg af baricitíníði héldu sömu svörun í viku 76.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á baricitíníði hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnri sjálfvakinni liðagigt, bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku baricitíníbs mátti sjá skammtaháða aukningu á altækri útsetningu á ráðlögðu skammtabili. Lyfjahvörf baricitíníbs eru línuleg að því er varðar tíma.

### Frásog

Eftir inntöku frásogast baricitíníb hratt með miðgildi  $t_{max}$  um það bil 1 klukkustund (bil 0,5 - 3,0 klst.) og heildarnýtingu um það bil 79% (frávíksstuðull = 3,94%). Þegar lyfið var tekið með mat minnkaði útsetning um allt að 14%,  $C_{max}$  lækkaði um allt að 18% og seinkun á  $t_{max}$  var um 0,5 klukkustund. Taka lyfsins með mat tengdist ekki klínískt marktækum áhrifum á útsetningu.

### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál eftir að lyfið var gefið með innrennsli í bláæð var 76 l, sem gefur til kynna dreifingu baricitíníbs í vefi. Baricitíníb er um það bil 50% bundið plasmapróteinum.

### Umbrot

Efnaskipti baricitíníbs verða fyrir tilstilli CYP3A4, og minna en 10% af skammtinum með umbroti. Engin umbrotsefni voru mælanleg í blóðvökva. Í klínískri lyfjafræðirannsókn skildist baricitíníb aðallega út á óbreyttu virku formi í þvagi (69%) og hægðum (15%) og aðeins fundust 4 minniháttar oxuð umbrotsefni (3 í þvagi; 1 í hægðum), sem var um það bil 5% og 1% af heildarskammtinum, í þessari röð. *In vitro* er baricitíníb hvarfefni CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP og MATE2-K og gæti haft klínískt mikilvæg hamlandi áhrif á flutningspróteinið OCT1 (sjá kafla 4.5). Baricitíníb hefur ekki hamlandi áhrif á flutningspróteinin OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 eða MATE2-K við þéttni sem skiptir máli klínískt.

### Brotthvarf

Aðalferli úthreinsunar baricitíníbs er með brotthvarfi um nýru með gauklasíun og virkri seytingu fyrir milligöngu OAT3, Pgp, BCRP og MATE-K. Í klínískri lyfjafræðirannsókn skildist um það bil 75% af gefnum skammti út með þvagi og um það bil 20% með hægðum.

Meðalúthreinsun (CL/F) og helmingunartími hjá sjúklingum með iktsýki var 9,42 l/klst. (frávíksstuðull = 34,3%) annars vegar og 12,5 klst. (frávíksstuðull = 27,4%) hins vegar.  $C_{max}$  og AUC í jafnvægi voru annars vegar 1,4 sinnum hærri og hins vegar 2,0 sinnum hærri hjá þátttakendum með iktsýki samanborið við heilbrigða þátttakendur.

Meðalúthreinsun (CL/F) og helmingunartími hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu var 11,2 l/klst. (frávíksstuðull = 33,0%) annars vegar og 12,9 klst. (frávíksstuðull = 36,0%) hins vegar.  $C_{max}$  og AUC í jafnvægi hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu voru 0,8 sinnum það sem sést hjá sjúklingum með iktsýki.

Meðalúthreinsun (CL/F) og helmingunartími hjá sjúklingum með blettaskalla var 11,0 l/klst. (frávíksstuðull = 36,0%) annars vegar og 15,8 klst. (frávíksstuðull = 35,0%) hins vegar.  $C_{max}$  og AUC í jafnvægi hjá sjúklingum með blettaskalla voru 0,9 sinnum það sem sést hjá sjúklingum með iktsýki.



### Skert nýrnastarfsemi

Í ljós kom að nýrnastarfsemi hafði mikil áhrif á útsetningu baricitíníbs. Meðalhluftall AUC hjá sjúklingum með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi er annars vegar 1,41 (90% öryggisbil: 1,15-1,74) og hins vegar 2,22 (90% öryggisbil: 1,81-2,73). Meðalhluftall  $C_{max}$  hjá sjúklingum með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi er annars vegar 1,16 (90% öryggisbil: 0,92-1,45) og hins vegar 1,46 (90% öryggisbil: 1,17-1,83). Sjá kafla 4.2 varðandi skammtaráðleggingar.

### Skert lifrarstarfsemi

Engin klínískt marktæk áhrif voru á lyfjahvörf baricitíníbs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Notkun baricitíníbs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### Aldraðir

Aldur ( $\geq 65$  ára eða  $\geq 75$  ára) hefur engin áhrif á útsetningu baricitíníbs ( $C_{max}$  og AUC).

### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi, verkun og lyfjahvörf baricitíníbs hjá börnum (sjá kafla 4.2).

### Aðrir eðlislægir þættir

Líkamsþyngd, kyn, kynþáttur og þjóðerni hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf baricitíníbs. Meðaláhrif eðlislægra þátta á lyfjavarfabreytur (AUC og  $C_{max}$ ) voru yfirleitt innan þess breytileika sem við var að búast á lyfjahvörfum baricitíníbs milli einstaklinga. Af þeim sökum er ekki þörf á skammtaaðlögun vegna þessara þátta.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Fækkun á eitilfrumum, eósínófilum og basófilum, ásamt eyðingu eitilfrumna í líffærum/vefjum ónæmiskerfisins komu fram hjá músum, rottum og hundum. Tækifærissýkingar sem tengdust hásekkjamaurum (demodiosis), svo sem kláði kom fram hjá hundum við útsetningu sem var um það bil 7 sinnum meiri en hjá mönnum. Fækkun á breytum fyrir rauð blóðkorn kom fram hjá músum, rottum og hundum við útsetningu sem var um það bil 6 til 36 sinnum meiri en hjá mönnum. Hrörnun á vaxtarplötu í bringubeini kom fram hjá sumum tilraunahundum, það var sjaldgæft og sást einnig hjá viðmiðunardýrum, en alvarleiki ástandsins var í hlutfalli við skammtastærð. Enn er ekki vitað hvort þetta er klínískt marktækt.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum kom í ljós að baricitíníð dró úr vexti/þyngd fósturs og olli vansköpun beinagrindar (við útsetningu sem var um það bil tíuföld annars vegar og 39 -föld hins vegar útsetning hjá mönnum). Engar aukaverkanir á fóstur komu í ljós við útsetningu sem var tvöföld útsetning hjá mönnum, byggt á AUC.

Í sameinaðri frjósemisrannsókn á karlrottum og kvenrottum dró baricitíníð úr heildarárangri þörunar (minnkuð frjósemi og getnaður). Hjá kvenrottum voru færri gulbú og færri hreiðrunarstaðir, aukið fanglát fyrir hreiðrun og/eða aukaverkanir sem höfðu áhrif á lífslíkur á fósturskeiði. Þar sem engin áhrif komu fram á sæðismyndun (metið með vefjameinafræði) eða endapunkta sæðisframleiðslu hjá karlrottum er minnkaður heildarárangur þörunar líklega vegna áhrifanna á kvendýrin.

Baricitíníð fannst í mjólk hjá mjólkandi rottum. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got mátti sjá minni fæðingarþyngd og verri lifun unga eftir got við útsetningu sem var annars vegar fjórföld og hins vegar 21 -föld útsetning hjá mönnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarnar

örkristallaður sellulósi  
natríumkroskarmellósi  
magnesíumsterat  
mannítól

#### Filmuhúð

rautt járnnoxíð (E172)  
lesítín (soja) (E322)  
makrógól  
polý (vínýlalkóhól)  
talkúm  
títantvíoxíð (E171)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Álpynnur úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/pólýklórótrífluoretýleni í öskjum sem innihalda 14, 28, 35, 56, 84 eða 98 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar stakskammtapynnupakkningar úr pólývínýlklóríði/áli/áttuðu (e. oriented) pólýamíð-áli í öskjum sem innihalda 28 x 1 eða 84 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKADSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

### Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu baricitíníbs í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi gangast undir samkomulag við lyfjafirvöld um innihald og eðli fræðsluefnis, þ.m.t. kynningarefnis, dreifingarleiðir og annað sem viðkemur fræðslu um lyfið.

Meginmarkmið fræðslu um lyfið er að vekja athygli lækna sem ávísa lyfinu á áhættu sem fylgir notkun þess og benda á sértækar aðgerðir til lágmarkunar áhættu sem gera á áður en meðferð með baricitíníbi hefst og meðan á henni stendur.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi baricitíníbi í hverju aðildarríki þar sem lyfið er markaðssett fái fræðsluefni fyrir lækna, sem á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðil, þ.m.t. sjúklingakort
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um ráðgjöf til sjúklinga

- Fleiri eintök af sjúklingakortum

**Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** eiga að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Að baricítíníþ auki hugsanlega hættu á sýkingum. Leiðbeina á sjúklingum um að leita tafarlaust til læknis ef fram koma ummerki eða einkenni sem benda til sýkingar.
- Að ef sjúklingur fær ristil (herpes zoster) eða aðra sýkingu sem ekki svarar venjubundinni meðferð eigi að hætta notkun baricítíníþs þar til sýkingin hefur batnað. Ekki á að bólusetja sjúklinga með lifandi bóluefnum skömmu fyrir meðferð með baricítíníþi eða meðan á henni stendur.
- Læknar sem ávísar lyfinu eiga að skima sjúklinga fyrir veirulifrabólgu áður en meðferð með baricítíníþi er hafin. Einnig á að útiloka að sjúklingar séu með virka berkla.
- Að notkun baricítíníþs tengist blóðfituhækkun; læknar sem ávísar lyfinu eiga að fylgjast með blóðfitugildum sjúklinga og meðhöndla blóðfituhækkun ef hún greinist.
- Að tilkynnt hafi verið um tilvik segamyndunar í djúplægum bláæðum og lungnablóðreks hjá sjúklingum sem fengu baricítíníþ. Gæta skal varúðar við notkun baricítíníþs handa sjúklingum með áhættuþætti fyrir segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnablóðrek. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við teikn eða einkenni segamyndunar í djúplægum bláæðum eða lungnasegareks.
- Að ekki má nota baricítíníþ á meðgöngu, þar sem forklínískar rannsóknir sýndu skertan fósturvöxt og vanskapanir. Læknar eiga að ráðleggja konum á barneignaraldri að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í eina viku eftir að henni lýkur. Ef þungun er fyrirhuguð á að hætta meðferð með baricítíníþi.
- Markmið og notkun sjúklingakortsins.

**Sjúklingakort** á að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Að meðferð með baricítíníþi geti aukið hættu á sýkingum og endurvirkjun veirusýkinga.
- Ummerki og einkenni sýkinga, þ.m.t. almenn einkenni, einkum ummerki og einkenni berkla og ristils (herpes zoster), auk varnaðarorða til sjúklinga um að leita tafarlaust til læknis ef fram koma ummerki eða einkenni sem benda til sýkingar.
- Að ekki má nota baricítíníþ á meðgöngu og að konur verði að láta lækni sinn vita ef þær verða (eða óska að verða) þungaðar.
- Að nauðsynlegt geti verið að fylgjast með kólesteróli í blóði sjúklinga meðan á meðferð stendur.
- Að baricítíníþ geti valdið blóðtappa í fótlegg, sem getur borist til lungnanna; lýsing á teiknum og einkennum þess á að fylgja, auk varnaðarorða til sjúklinga um að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við teikn eða einkenni sem benda til blóðtappa.
- Upplýsingar um hvernig hafa megi samband við lækinn sem ávísar lyfinu.
- Að sjúklingar eigi alltaf að hafa sjúklingakortið við höndina og sýna það öðru heilbrigðisstarfsfólki sem kemur að meðferð þeirra.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ÖSKJUR FYRIR 2 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

#### 1. HEITI LYFS

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur  
baricitíníþ

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2 mg af baricitíníþi

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
35 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
28 x 1 filmuhúðaðar töflur  
84 x 1 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

QR-kóði skal fylgja ásamt [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olumiant 2 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
DAGATALSÞYNNUR ÁN RIFGÖTUNAR FYRIR 2 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 2 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR FYRIR 2 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 2 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ÖSKJUR FYRIR 4 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

#### 1. HEITI LYFS

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur  
baricitíníþ

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 4 mg af baricitíníþi

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
35 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
28 x 1 filmuhúðaðar töflur  
84 x 1 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

QR-kóði skal fylgja ásamt [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olumiant 4 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
DAGATALSÞYNNUR ÁN RIFGÖTUNAR FYRIR 4 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 4 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR FYRIR 4 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 4 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur baricitíníb

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Olumiant og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Olumiant
3. Hvernig nota á Olumiant
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Olumiant
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Olumiant og við hverju það er notað

Olumiant inniheldur virka efnið baricitíníb. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast Janus-kínasa hemlar, sem draga úr bólgu.

#### **Iktsýki**

Olumiant er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með meðalslæma eða mjög slæma iktsýki, sem er bólgusjúkdómur í liðum, ef fyrri meðferð reyndist ekki nógu vel eða þoldist illa. Hægt er að nota Olumiant eitt og sér eða ásamt öðrum lyfjum, svo sem metótrexati.

Olumiant virkar á þann hátt að það dregur úr virkni ensíms í líkamanum sem kallast „Janus-kínasi“, sem tekur þátt í bólgusvörun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms dregur Olumiant úr verkjum, stífleika og bólgu í liðum, ásamt þreytu, og hægir á bein- og brjóskskemmdum í liðunum. Þessi virkni getur gert það auðveldara að sinna daglegum athöfnum og þannig aukið heilsutengd lífsgæði hjá sjúklingum með iktsýki.

#### **Bráðaofnæmishúðbólga**

Olumiant er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með meðalslæma eða mjög slæma ofnæmishúðbólgu, sem einnig nefnist ofnæmisexem. Hægt er að nota Olumiant ásamt lyfjum við exemi, sem borin eru á húðina, eða eitt sér.

Olumiant virkar á þann hátt að það dregur úr virkni ensíms í líkamanum sem kallast „Janus-kínasi“, sem tekur þátt í bólgusvörun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms á Olumiant þátt í að bæta ástand húðarinnar og draga úr kláða. Auk þess á Olumiant þátt í að draga úr svefntruflunum (vegna kláða) og auka lífsgæði. Einnig hefur verið sýnt fram á að Olumiant dragi úr einkennum húðverkja, kvíða og þunglyndis sem tengjast bráðaofnæmishúðbólgu.

#### **Blettaskalli**

Olumiant er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með umtalsverðan blettaskalla, sjálfsofnæmissjúkdóm sem einkennist af bólgu og hárlösi án örmyndunar á hársverði, andliti og stundum öðrum líkamssvæðum, sem getur verið endurtekinn og versnandi.

Olumiant virkar á þann hátt að það dregur úr virkni ensíms í líkamanum sem kallast „Janus-kínasi“, sem tekur þátt í bólgusvörun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms hjálpar Olumiant til við endurvöxt hárs á hársverði, andliti og öðrum líkamssvæðum sem kvillinn nær til.

## 2. Áður en byrjað er að nota Olumiant

### Ekki má nota Olumiant

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir baricitíníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú gætir verið þunguð.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en meðferð með Olumiant er hafin eða meðan á henni stendur ef þú:

- ert með sýkingu eða færð oft sýkingar. Láttu lækinn vita ef þú færð einkenni svo sem hita, sáramyndun, óvenjulega þreytu eða vandamál tengd tönnum, þar sem slíkt getur verið merki um sýkingu. Olumiant getur dregið úr getu líkamans til að verjast sýkingum og getur þannig gert undirliggjandi sýkingu verri eða aukið líkur á nýrri sýkingu
- ert með, eða hefur áður verið með, berkla. Þú gætir hugsanlega þurft að fara í berklapróf áður en þú byrjar að nota Olumiant. Láttu lækinn vita ef þú færð þrálátan hósta, sótthita, nætursvita og tapar þyngd meðan á meðferð með Olumiant stendur, þar sem slíkt getur verið einkenni um berkla
- hefur verið með herpes-sýkingu (ristil), því Olumiant getur aukið líkurnar á að það endurtaki sig. Láttu lækinn vita ef þú færð sársaukafull húðútbrot með blöðrum meðan á meðferð með Olumiant stendur, þar sem slíkt getur verið einkenni um ristil
- ert með, eða hefur áður verið með, lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir bóluefna (lifandi bóluefni) eru ekki æskilegar meðan á meðferð með Olumiant stendur
- ert með krabbamein, lækinn mun ákveða hvort þú getir samt fengið Olumiant
- ert með skerta lifrarstarfsemi
- hefur áður fengið blóðtappa í bláæð í fæti (segamyndun í djúplægum bláæðum) eða í lungum (lungnablóðrek). Látið lækinn vita ef þú færð verk og bólgu í fót, brjóstverk, eða mæði þar sem þetta geta verið merki um blóðtappa í bláæðum.
- hefur verið með sarpbólgu (ákveðin gerð bólgu í digurgirni) eða magasár eða sár í görnum (sjá kafla 4)

Ef vart verður við einhverjar eftirtalinna alvarlegra aukaverkana þarf að láta lækni vita tafarlaust:

- þyngsli fyrir brjósti
- hvæsandi öndunarhljóð
- alvarlegt sundl eða yfirliðstilfinning
- þroti í vörum, tungu eða koki
- ofsakláði (kláði eða útbrot á húð)
- mikla kviðverki einkum ef þeim fylgir hiti, ógleði eða uppköst.

Áður en þú byrjar að nota Olumiant eða meðan á meðferð með lyfinu stendur getur þurft að taka blóðprufur til að athuga hvort fjöldi rauðra blóðkorna er lítill (blóðleysi), fjöldi hvítra blóðkorna er lítill (daufkyrningafæð eða eitilfrumnafæð) og hvort blóðfita (kólesteról) eða lifrarsím í blóði er of hátt, svo hægt sé að tryggja að meðferð með Olumiant sé ekki að valda skaða.

### Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum eða unglungum undir 18 ára aldri þetta lyf því engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun lyfsins í þeim aldurshópi.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Olumiant**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita áður en Olumiant er tekið ef þú notar einhver önnur lyf svo sem:

- próbenesíð (við þvagsýrugigt), þar sem það kann að auka magn Olumiant í blóði þínu. Ef þú tekur próbenesíð er ráðlagður skammtur af Olumiant 2 mg einu sinni á dag
- gigtarlyf sem gefin eru á sprautuformi (með inndælingu)
- stungulyf sem bæla ónæmiskerfið, þ.m.t. svokölluð marksækin líffræðileg lyf (mótefni)
- lyf sem eru notuð til að hafa hemil á ónæmisviðbrögðum líkamans, svo sem azatíoprín, takrólímus eða cíklósporín
- önnur lyf sem tilheyra flokki Janus-kínasa hemla
- lyf sem geta aukið hættuna á sarpbólgu eins og bólgueyðandi gigtarlyf (oftast notuð við verkjum og/eða bólgusjúkdómum í vöðvum eða liðum) og/eða ópíóíð (notuð við slæmum verkjum) og/eða barksterar (oftast notaðir við bólgusjúkdómum) (sjá kafla 4)

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Olumiant stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð lýkur. Þú verður að láta lækninn vita ef þú verður þunguð þar sem ekki á að nota Olumiant á meðgöngu.

Þú átt ekki að nota Olumiant meðan þú ert með barn á brjósti því ekki er þekkt hvort lyfið berst í brjóstamjólki. Þú skalt ákveða í samráði við lækninn þinn hvort þú gefir brjóst eða notir Olumiant. Þú átt ekki að gera hvort tveggja.

## **Akstur og notkun véla**

Olumiant hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **Olumiant inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Olumiant**

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð sjúkdóms þíns skal hefja meðferðina. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Iktsýki, bráðaofnæmishúðbólga og blettaskalli**

Ráðlagður skammtur er 4 mg einu sinni á dag. Læknirinn gæti hugsanlega gefið þér lægri skammt, 2 mg einu sinni á dag, sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára eða ef þú ert í aukinni hættu á að fá sýkingar. Ef lyfið virkar vel getur verið að læknirinn ákveði að það sé óhætt að minnka skammtinn.

Ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi er ráðlagður skammtur af Olumiant 2 mg einu sinni á dag.

Olumiant er til inntöku. Taflan skal gleypt með vatni.

Töflurnar má taka með eða án matar. Ef þú tekur Olumiant ávallt á sama tíma daglega, getur það hjálpað þér að muna eftir að taka lyfið.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Olumiant en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur af Olumiant en mælt er fyrir um skal hafa samband við lækninn. Þú gætir hugsanlega fengið einhverjar af þeim aukaverkunum sem lýst er í kafla 4.

### **Ef gleymist að taka Olumiant**

- Ef þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir að taka lyfin í heilan dag skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka einfaldan skammt eins og venjulega daginn eftir.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Olumiant**

Ekki hætta að taka Olumiant nema lækurinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Alvarlegar aukaverkanir**

**Sýkingar á borð við ristil eða lungnabólgu**, sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

Láttu lækurinn vita eða leitaðu læknisaðstoðar strax ef vart verður við eftirfarandi einkenni, sem geta verið einkenni:

- ristils (herpes zoster): sársaukafull húðútbrot með blöðrum ásamt sótthita (kemur örsjaldan fyrir hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu og er sjaldgæft hjá sjúklingum með blettaskalla)
- lungnabólgu: viðvarandi hósti, hiti, mæði og þreyta (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla)

Alvarleg lungnabólga og alvarlegur ristill voru sjaldgæfar aukaverkanir.

### **Aðrar aukaverkanir**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í hálsi og nefi
- há blóðfita (kólesteról) sem kemur í ljós í blóðrannsókn

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- frunsur (áblásturssótt)
- sýking sem veldur vanlíðan í maga eða niðurgangi (maga- og garnabólga)
- þvagfærasýking
- mikill fjöldi blóðflagna (frumur sem taka þátt í blóðstorknun), sem kemur í ljós í blóðrannsókn (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla)
- höfuðverkur
- ógleði (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu)
- magaverkur (sjaldgæft hjá sjúklingum með blettaskalla)
- há gildi lifrarensíma, sem kemur í ljós í blóðrannsókn (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu)
- útbrot
- þrymlabólur (sjaldgæft hjá sjúklingum með iktsýki)
- hækkað gildi ensíms sem nefnist kreatín kínasi, sem kemur fram í blóðsýnum (sjaldgæft hjá sjúklingum með iktsýki)
- bólga (þroti) í háirsekkjum, einkum í þeim hluta hársvarðarins sem tengdist endurvexti hárs (hefur sést hjá sjúklingum með blettaskalla)

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (daufkyrninga), sem kemur í ljós í blóðrannsókn
- há gildi blóðfitu (þríglýseríða), sem kemur í ljós í blóðrannsókn
- há gildi lifrarensíma, sem kemur í ljós í blóðrannsókn (algengt hjá sjúklingum með blettaskalla)

- þyngdaraukning
- þroti í andliti
- ofsakláði
- blóðtappar í lungnaæðum
- blóðtappar í bláæðum í fótleggjum eða mjaðmargrind, einnig nefnt segamyndun í djúplægum bláæðum
- sarpbólga (sársaukafull bólga í fellingum á innra byrði garna)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Olumiant

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Olumiant inniheldur

- Virka innihaldsefnið er baricitíníð. Hver tafla inniheldur 2 eða 4 milligrömm af baricitíníði.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi (sjá kafla 2 „Olumiant inniheldur natríum“), magnesíumsterat, mannítól, rautt járnnoxíð (E172), lesítín (soja) (E322), makrógól, pólý (vínýlalkóhól), talkúm og títantvíoxíð (E171).

### Lýsing á útliti Olumiant og pakkningastærðir

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar, 9 x 7,5 mm aflangar töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „2“ á hinn hliðinni.

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, kringlóttar töflur, 8,5 mm, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „4“ á hinn hliðinni.

Töflurnar eru rúnnaðar með inndregnum brúnum til að auðvelda notanda að taka þær upp.

Olumiant 2 mg og 4 mg töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum með 14, 28, 35, 56, 84 og 98 töflum í dagatalsþynnunum og rifgötuðum stakskammtaþynnupakkningum með 28 x 1 og 84 x 1 töflu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

Framleiðandi: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spánn.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κόπος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**  
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārštāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

QR-kóði skal fylgja ásamt [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**Vinsamlegast fjarlægjið þennan hluta af fylgiseðlinum og geymið á ykkur.**

<p style="text-align: center;"><b>Upplýsingar handa sjúklingum um OLUMIANT (baricitíníb)</b></p> <p><b>Þetta skjal inniheldur mikilvægar upplýsingar sem þú þarft að vera meðvitaður/meðvituð um áður en meðferð með Olumiant hefst og meðan á henni stendur.</b></p> <p>Hafðu þessar upplýsingar við höndina og sýndu öðru heilbrigðisstarfsfólki sem kemur að læknishjálp eða meðferð þinni.</p> <p><b>Nafn þitt:</b></p> <hr/> <p><b>Nafn læknis</b> (sem ávísaði Olumiant):</p> <hr/> <p><b>Símanúmer læknis:</b></p> <hr/>	<p><b><u>Meðganga:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Forðist að nota Olumiant á meðgöngu eða ef grunur er um þungun</li><li>• Notið örugga getnaðarvörn meðan verið er að taka Olumiant (og í 1 viku eftir að meðferð lýkur)</li><li>• Látið lækni strax vita ef þungun á sér stað eða ef þungun er fyrirhuguð</li></ul> <p><b><u>Sýkingar:</u></b></p> <p>Olumiant getur valdið því að sýkingar versna, aukið hættu á sýkingum eða aukið líkur á endurvirkjun veirusýkinga. Látið lækni vita tafarlaust ef einhver einkenni koma fram um sýkingu, svo sem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sótthiti, sár, meiri þreytutilfinning en venjulega eða vandamál tengd tönnum.</li><li>• Þrálátur hósti, nætursviti og þyngdartap. Þetta geta verið einkenni berkla (sýking í lungum).</li><li>• Sársaukafull húðútbrot með blöðrum. Þetta geta verið einkenni ristils (herpes zoster).</li></ul> <p><b><u>Blóðfita:</u></b></p> <p>Læknirinn mun hugsanlega fylgjast með fituefnum í blóði, svo sem kólesteróli, meðan Olumiant er tekið.</p> <p><b><u>Blóðtappar:</u></b></p> <p>Olumiant getur valdið því að blóðtappi myndist í fótlegg og berist til lungnanna. Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Þrota eða verk í öðrum fótleggnum</li></ul>
---	---



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hita eða roða í öðrum fótleggnum</li><li>• Óvænta mæði</li><li>• Hraðan andardrátt</li><li>• Brjóstverk</li></ul>
--	---