

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olumiant 2 mg filmdrasjerte tabletter
Olumiant 4 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Olumiant 2 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg baricitinib.

Olumiant 4 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg baricitinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Olumiant 2 mg filmdrasjerte tabletter

Lys rosa, 9 x 7,5 mm avlange tabletter, preget med «Lilly» på én side og «2» på den andre.

Olumiant 4 mg filmdrasjerte tabletter

Medium rosa, 8,5 mm runde tabletter, preget med «Lilly» på én side og «4» på den andre.

Tablettene har et konkavt felt på hver side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Baricitinib er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Baricitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data for ulike kombinasjoner).

Atopisk dermatitt

Baricitinib er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

Alopecia areata

Baricitinib er indisert for behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes opp av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av de tilstandene som dette legemidlet er indisert for.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av baricitinib er 4 mg én gang daglig. En dose på 2 mg én gang daglig er egnet for pasienter ≥ 75 år, og kan være egnet for pasienter med kroniske eller tilbakevendende infeksjoner. En dose på 2 mg én gang daglig kan også vurderes for pasienter som har oppnådd vedvarende kontroll på sykdomsaktiviteten med 4 mg én gang daglig, og er kvalifisert for dosereduksjon (se pkt. 5.1).

Atopisk dermatitt

Anbefalt dose av baricitinib er 4 mg én gang daglig. En dose på 2 mg én gang daglig er egnet for pasienter ≥ 75 år, og kan være egnet for pasienter med kroniske eller tilbakevendende infeksjoner. En dose på 2 mg én gang daglig bør vurderes for pasienter som har oppnådd vedvarende kontroll på sykdomsaktiviteten med 4 mg én gang daglig, og er kvalifisert for dosereduksjon (se pkt. 5.1).

Baricitinib kan brukes alene eller sammen med topikale kortikosteroider. Effekten av baricitinib kan bli forsterket når det gis sammen med topikale kortikosteroider (se pkt. 5.1). Topikale kalsinevrinhemmere kan brukes, men bør kun være forbeholdt ømtålige områder som ansikt, nakke, intertriginøse områder eller områder rundt genitalia.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 8 uker med behandling.

Alopecia areata

Den anbefalte dosen av baricitinib er 4 mg én gang daglig. En dose på 2 mg én gang daglig kan være egnet for pasienter i alderen ≥ 75 år og for pasienter med kroniske eller tilbakevendende infeksjoner. En dose på 2 mg én gang daglig kan også vurderes for pasienter som har oppnådd vedvarende kontroll på sykdomsaktiviteten med 4 mg én gang daglig og er kvalifisert for dosereduksjon (se pkt. 5.1).

Når en stabil respons er oppnådd, anbefales det å fortsette behandlingen i minst flere måneder for å unngå tilbakefall. Nytt-risiko av behandling bør vurderes på nytt med jevne mellomrom på individuell basis.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte etter 36 ukers behandling.

Oppstart av behandling

Behandling skal ikke startes hos pasienter med et absolutt lymfocyttall (ALC) mindre enn $0,5 \times 10^9$ celler/l, et absolutt nøytrofilitall (ANC) mindre enn 1×10^9 celler/l, eller hemoglobin under 8 g/dl. Når testverdiene er forbedret over disse grensene, kan behandlingen startes opp (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med OAT3-hemmere

Anbefalt dose hos pasienter som tar hemmere av organisk aniontransportør 3 (OAT3) med sterkt hemmingspotensial, slik som probenecid (se pkt. 4.5), er 2 mg én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Anbefalt dose hos pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 60 ml/min er 2 mg én gang daglig. Baricitinib anbefales ikke brukt hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Baricitinib anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Klinisk erfaring hos pasienter ≥ 75 år er svært begrenset. Hos disse pasientene er egnet startdose 2 mg.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av baricitinib hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Baricitinib skal tas én gang daglig med eller uten mat, og kan tas når som helst på dagen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

Baricitinib er forbundet med en økt frekvens av infeksjoner, som øvre luftveisinfeksjoner, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). I kliniske studier på revmatoid artritt ga kombinasjon med metotreksat en økt infeksjonsfrekvens sammenlignet med baricitinib monoterapi.

Nytte og risiko ved behandling med baricitinib bør vurderes nøye før man starter behandling hos pasienter med aktive, kroniske eller tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.2). Hvis pasienten utvikler en infeksjon skal pasienten overvåkes nøye og behandlingen med baricitinib midlertidig avbrytes hvis pasienten ikke responderer på standardbehandling. Behandling med baricitinib skal ikke fortsettes før infeksjonen er gått tilbake.

Tuberkulose

Pasienter skal undersøkes for tuberkulose (TB) før oppstart av behandling med baricitinib. Baricitinib skal ikke gis til pasienter med aktiv TB. Behandling mot TB skal vurderes før behandling påbegynnes hos pasienter med tidligere ubehandlet, latent TB.

Hematologiske abnormaliteter

Absolutt nøytrofiltall (ANC) $< 1 \times 10^9$ celler/l, absolutt lymfocytall (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ celler/l, og hemoglobin < 8 g/dl ble rapportert i kliniske studier.

Behandling skal ikke startes opp, eller skal midlertidig avbrytes, hos pasienter med ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l eller hemoglobin < 8 g/dl observert under rutinemessig pasientbehandling (se pkt. 4.2).

Risikoen for lymfocytose er økt hos eldre pasienter med revmatoid artritt. Sjeldne tilfeller av lymfoproliferative sykdommer er rapportert.

Virusreakivering

Virusreakivering, inkludert tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster, herpes simplex) ble rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). I kliniske studier på revmatoid artritt ble herpes zoster rapportert oftere hos pasienter ≥ 65 år som tidligere var behandlet med både biologiske og konvensjonelle sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Hvis en pasient utvikler herpes zoster, skal behandlingen midlertidig avbrytes til utbruddet går over.

Undersøkelse for viral hepatitt skal utføres i henhold til kliniske retningslinjer før oppstart av behandling med baricitinib. Pasienter med tegn på aktiv hepatitt B- eller C-infeksjon ble ekskludert fra de kliniske studiene. Pasienter som testet positivt på hepatitt C-antistoffer, men negativt på hepatitt C-virus-RNA, kunne delta. Pasienter med hepatitt B overflateantistoff og hepatitt B kjerneantistoff, uten hepatitt B overflateantigen, fikk også lov til å delta. Disse pasientene skal overvåkes for ekspresjon av hepatitt B-virus (HBV)-DNA. Hvis HBV-DNA påvises, skal en leverspesialist konsulteres for å vurdere om behandlingen bør avbrytes.

Vaksinasjon

Data på respons på vaksinasjon med levende vaksiner hos pasienter som får baricitinib foreligger ikke. Vaksinasjon med levende, svekkede vaksiner under, eller umiddelbart før, behandling med baricitinib anbefales ikke. Før behandlingen startes anbefales det at pasientene er vaksinert i henhold til gjeldende retningslinjer for vaksinasjon.

Lipider

Doseavhengige økninger i blodlipidverdier ble rapportert hos pasienter behandlet med baricitinib (se pkt. 4.8). Økninger av lav-densitet-lipoprotein (LDL)-kolesterol ble redusert til nivå tilsvarende før behandlingsstart ved statinbehandling. Lipidverdier bør måles omtrent 12 uker etter oppstart av behandling. Pasienter bør deretter behandles ifølge internasjonale kliniske retningslinjer for hyperlipidemi.

Økninger av hepatiske transaminaser

Doseavhengige økninger av blod alanintransaminase (ALAT) og aspartattransaminase (ASAT) ble rapportert hos pasienter behandlet med baricitinib (se pkt. 4.8).

Økninger av ALAT og ASAT til ≥ 5 og ≥ 10 x øvre normalgrense (ULN) ble rapportert i kliniske studier. I kliniske studier på revmatoid artritt, førte kombinasjon med metotreksat til en økt frekvens av hepatisk transaminaseøkning sammenlignet med baricitinib monoterapi (se pkt. 4.8).

Hvis økninger av ALAT eller ASAT observeres under rutinemessig pasientoppfølging og legemiddelindusert leverskade mistenkes, skal behandlingen midlertidig avbrytes til denne diagnosen er ekskludert.

Malignitet

Risikoen for maligniteter, inkludert lymfom, er økt hos pasienter med revmatoid artritt. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for maligniteter, inkludert lymfom. Kliniske data er utilstrekkelige til å fastslå den potensielle forekomsten av maligniteter etter eksponering for baricitinib. Langsiktige sikkerhetsevalueringer pågår.

Venøs tromboembolisme

Tilfeller av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) er rapportert hos pasienter som behandles med baricitinib (se pkt. 4.8). Baricitinib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for DVT/PE som alder, overvekt, tidligere DVT/PE, eller hos pasienter under kirurgisk behandling og

immobilisering. Ved kliniske tegn på DVT/PE skal behandlingen avsluttes, og pasienten skal straks undersøkes og følges opp med relevant behandling.

Laboratorieovervåking

Tabell 1. Laboratorieverdier og overvåkingsveiledning

| Laboratorieverdi | Handling | Overvåkingsveiledning |
|-------------------------------|--|--|
| Lipidverdier | Pasienter bør behandles i henhold til internasjonale kliniske retningslinjer for hyperlipidemi | 12 uker etter oppstart av behandling, og deretter i henhold til internasjonale kliniske retningslinjer for hyperlipidemi |
| Absolutt nøytrofilitall (ANC) | Behandlingen skal avbrytes hvis ANC < 1 x 10 ⁹ celler/l, og kan startes opp igjen når ANC er tilbake over denne verdien | Før behandlingsstart og deretter i henhold til rutinemessig pasientoppfølging |
| Absolutt lymfocytall (ALC) | Behandlingen skal avbrytes hvis ALC < 0,5 x 10 ⁹ celler/l, og kan startes opp igjen når ALC er tilbake over denne verdien | |
| Hemoglobin (Hb) | Behandlingen skal avbrytes hvis Hb < 8 g/dl, og kan startes opp igjen når Hb er tilbake over denne verdien | |
| Hepatiske transaminaser | Behandlingen skal midlertidig avbrytes ved mistanke om legemiddelindusert leverskade | |
| | | |

Immunsupprimerende legemidler

Kombinasjon med biologiske DMARDs, biologiske immunmodulatorer eller andre Janus kinase (JAK)-hemmere er ikke anbefalt, da en risiko for additiv immunsuppresjon ikke kan utelukkes.

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av baricitinib sammen med potente immunsupprimerende legemidler (f.eks. azatioprin, takrolimus, ciklosporin) ved revmatoid artritt, og forsiktighet bør utvises ved bruk av slike kombinasjoner (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med ciklosporin eller andre potente immunsuppressiva ved atopisk dermatitt og alopecia areata har ikke blitt undersøkt og anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Hypersensitivitet

Tilfeller av hypersensitivitet forbundet med administrasjon av baricitinib er rapportert etter markedsføring. Dersom alvorlig allergisk reaksjon eller anafylaktisk reaksjon inntreffer skal behandlingen umiddelbart seponeres.

Divertikulitt

Fra kliniske studier og bruk etter markedsføring er det rapportert om tilfeller med divertikulitt og gastrointestinal perforering (se pkt. 4.8). Baricitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med divertikkelsykdom, og spesielt hos pasienter som er under kronisk behandling med legemidler som forbindes med økt risiko for divertikulitt: ikke-steriode antiinflammatoriske legemidler, kortikosteroider og opioider. Pasienter som viser nye abdominale tegn og symptomer bør evalueres raskt for tidlig identifisering av divertikulitt eller gastrointestinal perforering.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Immunsupprimerende legemidler

Kombinasjon med biologiske DMARDs, biologiske immunmodulatorer og andre JAK-hemmere er ikke undersøkt. I kliniske studier ved revmatoid artritt, var bruk av baricitinib sammen med kraftige immunsupprimerende legemidler som azatioprin, takrolimus eller ciklosporin begrenset, og en risiko for additiv immunsuppresjon kan ikke utelukkes. Kombinasjon med ciklosporin eller andre potente immunsuppressiva ved atopisk dermatitt og alopecia areata har ikke blitt undersøkt og anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Potensiell effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til baricitinib

Transportører

In vitro er Baricitinib et substrat for organisk aniontransportør (OAT)3, P-glykoprotein (Pgp), brystkrefresistensprotein (BCRP) og multidrug- og toksin ekstrusjons protein (MATE)2-K. I en klinisk farmakologisk studie resulterte dosering av probenecid (en OAT3-hemmer med sterkt hemmingspotensial) i omtrent en dobling av AUC_(0-∞) uten endring i t_{max} eller C_{max} for baricitinib. Som følge av dette, er den anbefalte dosen til pasienter som tar OAT3-hemmere med sterkt hemmingspotensial, 2 mg én gang daglig (se pkt. 4.2). Ingen klinisk farmakologisk studie har blitt utført med OAT3-hemmere med svakt hemmingspotensial. Prodrugget leflunomid konverteres raskt til teriflunomid som er en svak OAT3-hemmer og derfor kan føre til økt eksponering av baricitinib. Forsiktighet bør utvises når leflunomid eller teriflunomid gis samtidig med baricitinib ettersom spesifikke interaksjonsstudier ikke er gjennomført. Samtidig bruk av OAT3-hemmere, ibuprofen og diklofenak kan føre til økt eksponering av baricitinib. Imidlertid er deres OAT3 hemmingspotensiale svakere sammenlignet med probenecid, og klinisk relevant interaksjon forventes ikke. Samtidig administrering av baricitinib med ciklosporin (Pgp-/BCRP-hemmer) eller metotreksat (substrat for flere transportører, inkludert OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 og MRP4) resulterte ikke i noen klinisk relevante effekter på eksponeringen av baricitinib.

Cytokrom P450-enzymet

In vitro er baricitinib et substrat for cytokrom P450 (CYP)3A4, selv om mindre enn 10 % av dosen metaboliseres via oksidering. I kliniske farmakologiske studier førte ikke samtidig administrering av baricitinib og ketokonazol (en kraftig CYP3A-hemmer) til noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikk for baricitinib. Samtidig administrering av baricitinib og flukonazol (en moderat hemmer av CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) eller rifampicin (en kraftig CYP3A-induktor) resulterte ikke i noen klinisk relevante endringer av eksponering for baricitinib.

Midler som modifierer gastrisk pH

Økning av gastrisk pH med omeprazol hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponering av baricitinib.

Potensiell effekt av baricitinib på farmakokinetikken til andre legemidler

Transportører

Ved klinisk relevante konsentrasjoner er baricitinib ikke *in vitro* en hemmer av OAT1, OAT2, OAT3, organisk kationtransportør (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 og MATE2-K. Baricitinib kan være en klinisk relevant OCT1-hemmer. Foreløpig er det ingen kjente selektive OCT1-substrater der klinisk relevante interaksjoner kan forventes. I kliniske farmakologiske studier var det

ingen klinisk relevante effekter på eksponering når baricitinib ble administrert samtidig med digoksin (Pgp-substrat) eller metotreksat (substrat for flere transportører).

Cytokrom P450-enzym

I kliniske farmakologiske studier medførte samtidig administrering av baricitinib og CYP3A-substratene simvastatin, etinyløstradiol eller levonorgestrel ikke klinisk relevante endringer i farmakokinetikken for disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

JAK/STAT-signalveien er vist å være involvert i celleadhesjon og cellepolaritet som kan påvirke tidlig embryonisk utvikling. Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av baricitinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Baricitinib var teratogent i rotter og kaniner. Dyrestudier indikerer at baricitinib kan ha en skadelig effekt på skjelettutvikling *in utero* ved høye doser.

Baricitinib er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og minst 1 uke etter behandlingen. Hvis en pasient blir gravid under behandling med baricitinib, skal foreldrene informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent hvorvidt baricitinib/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data i dyr har vist utskillelse av baricitinib i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes, og baricitinib skal ikke brukes ved amming. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes.

Fertilitet

Dyrestudier antyder at behandling med baricitinib har potensiale til å redusere kvinnelig fertilitet under behandlingen, men det var ingen effekt på mannlig spermatogenese (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Baricitinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene for baricitinib er økt LDL-kolesterol (26,0 %), øvre luftveisinfeksjoner (16,9 %), hodepine (5,2 %), herpes simplex (3,2%), og urinveisinfeksjon (2,9%). Alvorlig lungebetennelse og alvorlig herpes zoster var mindre vanlig hos pasienter med revmatoid artritt.

Bivirkningstabell

Frekvensestimater: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Frekvensene i Tabell 2 er basert på integrert data fra kliniske studier og/eller etter markedsføring for indikasjonene, revmatoid artritt, atopisk dermatitt, og alopecia areata med mindre annet er oppgitt. Der det er observert særlige forskjeller i frekvens mellom indikasjoner, angis disse i fotnoter under tabellen.

Tabell 2. Bivirkninger

| Organklasse-system | Svært vanlige | Vanlige | Mindre vanlige |
|--|---------------------------------|--|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Øvre luftveisinfeksjoner | Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenteritt Urinveisinfeksjoner Pneumoni ^d Follikulitt ^g | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | Trombocytose > 600 x 10 ⁹ celler/l ^{a, d} | Nøytropeni < 1 x 10 ⁹ celler/l ^a |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | Hevelse i ansiktet, urtikaria |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Hyperkolesterolemi ^a | | Hypertriglyseridemi ^a |
| Nevrologiske sykdommer | | Hodepine | |
| Karsykdommer | | | Dyp venetrombose ^b |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | Lungeemboli ^f |
| Gastro-intestinale sykdommer | | Kvalme ^d Abdominalsmerte ^d | Divertikulitt |
| Sykdommer i lever og galleveier | | Økt ALAT ≥ 3 x ULN ^{a, d} | Økt ASAT ≥ 3 x ULN ^{a, e} |
| Hud- og underhudsykdommer | | Utslett Akne ^c | |
| Undersøkelser | | Økt kreatinfosfokinase > 5 x ULN ^{a, c} | Vektøkning |

^a Inkludert endringer oppdaget under laboratorieovervåking (se tekst nedenfor).

^b Frekvensen for herpes zoster og dyp venetrombose er basert på kliniske studier på revmatoid artritt.

^c I kliniske studier på revmatoid artritt var frekvensen av akne og kreatinfosfokinase > 5 x ULN mindre vanlig.

^d I kliniske studier av atopisk dermatitt var frekvensen av kvalme og ALAT ≥ 3 x ULN mindre vanlig. I kliniske studier med alopecia areata var frekvensen av magesmerter mindre vanlig. I kliniske studier med atopisk dermatitt og alopecia areata var frekvensen av pneumoni og trombocytose > 600 x 10⁹ celler/L mindre vanlig.

^e I kliniske studier med alopecia areata var frekvensen av ASAT ≥ 3 x ULN vanlig.

^f Frekvens for lungeemboli er basert på kliniske studier av revmatoid artritt og atopisk dermatitt.

^g Follikulitt ble observert i alopecia areata kliniske studier. Det var vanligvis lokalisert i hodebunnsregionen assosiert med gjenvekst av hår.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale sykdommer

I kliniske studier på revmatoid artritt hos behandlingsnaive pasienter som ble fulgt gjennom 52 uker, var frekvensen av kvalme høyere for kombinasjonsbehandling med metotreksat og baricitinib (9,3 %)

sammenlignet med kun metotreksat (6,2 %) eller kun baricitinib (4,4 %). I de integrerte dataene fra kliniske studier på revmatoid artritt, atopisk dermatitt og alopecia areata, var kvalme hyppigst i løpet av de to første ukene av behandlingen.

Tilfeller av magesmerter var vanligvis milde, forbigående, ikke forbundet med infeksjose eller inflammatoriske gastrointestinale sykdommer og førte ikke til behandlingsavbrudd.

Infeksjoner

I de integrerte dataene fra kliniske studier på revmatoid artritt, atopisk dermatitt og alopecia areata, var de fleste infeksjoner milde til moderate i alvorlighetsgrad. I studier som inkluderte begge dosene, ble infeksjoner rapportert hos 31,0 %, 25,7 % og 26,7 % av pasientene i henholdsvis 4 mg, 2 mg og placebogruppen. I kliniske studier med revmatoid artritt resulterte kombinasjon med metotreksat til økt frekvens av infeksjoner sammenlignet med baricitinib monoterapi. Hyppigheten av herpes zoster var vanlig ved revmatoid artritt, svært sjelden ved atopisk dermatitt og mindre vanlig ved alopecia areata. I kliniske studier av atopisk dermatitt var det mindre hudinfeksjoner som krevde antibiotikabehandling med baricitinib enn placebo.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner med baricitinib var lik placebo. Forekomsten av alvorlige infeksjoner forble stabil under langvarig eksponering. Den totale forekomsten av alvorlige infeksjoner i det kliniske studieprogrammet var 3,2 per 100 pasientår med revmatoid artritt, 2,1 ved atopisk dermatitt og 0,8 ved alopecia areata. Alvorlig pneumoni og alvorlig herpes zoster var mindre vanlig hos pasienter med revmatoid artritt.

Økninger av hepatiske transaminaser

Doseavhengige økninger i ALAT- og ASAT -aktivitet i blod ble rapportert i studier som ble forlenget over uke 16. Økninger i gjennomsnittlig ALAT/ASAT forble stabile over tid. De fleste tilfeller av forhøyede levertransaminaser $\geq 3 \times$ ULN var asymptomatiske og forbigående.

Hos pasienter med revmatoid artritt resulterte kombinasjonen av baricitinib med potensielt hepatotoksiske legemidler, som metotreksat, i økt frekvens av disse forhøyelsene.

Lipidøkninger

I de integrerte dataene fra kliniske studier på revmatoid artritt, atopisk dermatitt og alopecia areata, var behandling med baricitinib forbundet med doseavhengige økninger i lipidverdier, inkludert totalkolesterol, LDL-kolesterol og høy-densitet-lipoprotein (HDL)-kolesterol. Det var ingen endring i LDL/HDL-forholdet. Økningene ble observert etter 12 uker, og forble deretter stabile med en høyere verdi enn baseline, inkludert langtids- forlengelsesstudien ved revmatoid artritt. Gjennomsnittlig total og LDL -kolesterol økte gjennom uke 52 hos pasienter med atopisk dermatitt og alopecia areata. I kliniske studier på atopisk dermatitt var behandling med baricitinib forbundet med doseavhengige økninger i lipidverdier. Det var ingen økning i triglyseridverdier i kliniske studier av atopisk dermatitt og alopecia areata.

Økninger i LDL-kolesterol ble redusert til nivåer som før behandling som respons på statinbehandling.

Kreatinfosfokinase (CPK)

Baricitinib-behandling var assosiert med doseavhengige økninger i CPK. Gjennomsnittlig CPK var økt ved uke 4, og forble deretter med en høyere verdi enn baseline. På tvers av indikasjonene var de fleste tilfellene av CPK -forhøyelser $> 5 \times$ ULN forbigående og krevde ikke behandlingsavbrudd.

I kliniske studier var det ingen bekreftede tilfeller av rbdomyolyse.

Nøytropeni

Gjennomsnittlig nøytrofilverdi gikk ned etter 4 uker og forble stabil med en lavere verdi enn baseline over tid. Det var ingen klar sammenheng mellom nøytropeni og forekomsten av alvorlige infeksjoner. I kliniske studier ble imidlertid behandlingen avbrutt som respons på $ANC < 1 \times 10^9$ celler/l.

Trombocytose

Doseavhengige økninger i gjennomsnittlig antall blodplater ble observert og forble stabile med en høyere verdi enn baseline over tid.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkelt-doser opptil 40 mg og gjentatte doser opptil 20 mg daglig i 10 dager har blitt administrert i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ingen spesifikke toksisiteter ble identifisert. Farmakokinetiske data av en enkelt-dose på 40 mg hos friske frivillige indikerte at mer enn 90 % av den administrerte dosen forventes å bli eliminert innen 24 timer. I tilfeller med overdose anbefales det å overvåke pasienten for tegn og symptomer på bivirkninger. Pasienter som utvikler bivirkninger skal få adekvat behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA37

Virkningsmekanisme

Baricitinib er en selektiv, reversibel hemmer av Janus-kinase (JAK)1 og JAK2. I isolerte enzymassays hemmet baricitinib aktiviteten til JAK1, JAK2, tyrosinkinase 2 og JAK3 med IC₅₀-verdier på henholdsvis 5,9, 5,7, 53 og > 400 nM.

Janus-kinaser (JAK) er enzymer som overfører intracellulære signaler fra reseptorer på celleoverflaten av en rekke cytokiner og vekstfaktorer involvert i hematopoese, inflammasjon og immunfunksjon. I den intracellulære signalveien fosforylerer og aktiverer JAKer signaltransduksjons- og aktivatorer av transkripsjon (STAT), som aktiverer genekspressjon i cellen. Baricitinib modulerer disse signalveiene ved å delvis hemme den enzymatiske aktiviteten til JAK1 og JAK2, og derved redusere fosforyleringen og aktiveringen av STAT.

Farmakodynamiske effekter

Hemming av IL-6-indusert fosforylering av STAT3

Administrering av baricitinib førte til en doseavhengig hemming av IL-6-indusert fosforylering av STAT3 i fullblod fra friske frivillige. Maksimal hemming ble observert 2 timer etter dosering, og returnerte til omtrent baseline etter 24 timer.

Immunoglobuliner

Gjennomsnittlige serumverdier av IgG, IgM og IgA minsket innen 12 uker etter behandlingsstart, og forble stabilt lavere enn baseline over minst 104 uker. For de fleste pasienter var endringene i immunoglobuliner innenfor det normale referanseområdet.

Lymfocytter

Gjennomsnittlig absolutt lymfocyt-tall økte innen 1 uke etter behandlingsstart, returnerte til baseline innen uke 24, og forble så stabilt gjennom minst 104 uker. For de fleste pasienter var endringene i lymfocyt-tall innenfor det normale referanseområdet.

C-reaktivt protein

Hos pasienter med revmatoid artritt ble nedgang i serum-C-reaktivt protein (CRP) observert så tidlig som 1 uke etter behandlingsstart, og ble opprettholdt gjennom doseringen.

Kreatinin

I kliniske studier induserte baricitinib en gjennomsnittlig økning i serumkreatininnivåer på 3,8 mikromol/l etter to uker med behandling, som så forble stabilt. Dette kan skyldes baricitinibs hemming av kreatininsekresjon i nyretubuli. Beregninger av glomerulær filtrasjonsrate basert på serumkreatinin kan være noe redusert som følge av dette, uten reelt tap av nyrefunksjon eller inntreff av renale bivirkninger. Ved alopecia areata fortsatte gjennomsnittlig serumkreatinin å øke opptil uke 52. For atopisk dermatitt og alopecia areata, var baricitinib forbundet med en reduksjon av cystatin-C (også brukt til å estimere glomerulær filtrasjonsrate) i uke 4, og det ble ikke registrert noen ytterligere reduksjon deretter.

In vitro hudmodeller

I en *in vitro* human hudmodell behandlet med proinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-4, IL-13, IL-31), reduserte baricitinib uttrykket for epidermale keratinocytter pSTAT3, og økte uttrykket for filaggrin, et protein som spiller en rolle i hudbarrierefunksjonen og i patogenesen til atopisk dermatitt.

Vaksinestudie

Baricitinibs effekt på humoral respons på inaktiverede vaksiner ble evaluert hos 106 revmatoid artritt-pasienter på stabil behandling med baricitinib 2 eller 4 mg. Pasientene fikk inaktivert pneumokokk- eller tetanusvaksine. Majoriteten av disse pasientene (n = 94) ble samtidig behandlet med metotreksat. For totalpopulasjonen resulterte pneumokokkvaksinasjon i tilfredsstillende IgG-immunrespons hos 68 % (95 % KI: 58,4 %, 76,2 %) av pasientene. 43,1 % (95 % KI: 34 %, 52,8 %) av pasientene nådde tilfredsstillende IgG-immunrespons på tetanusvaksinasjon.

Klinisk effekt

Revmatoid artritt

Effekt og sikkerhet av baricitinib én gang daglig ble undersøkt i 4 fase III randomiserte, dobbeltblindede, multisenterstudier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt diagnostisert etter ACR/EULAR 2010-kriterier (tabell 3). Tilstedeværelse av minst 6 ømme og 6 hovne ledd ved baseline var påkrevd. Alle pasienter som fullførte disse studiene kunne delta i en langtids- forlengelsesstudie i opptil 4 år.

Tabell 3. Oppsummering av kliniske studier

| Studienavn (Varighet) | Populasjon (Antall) | Behandlingsarmer | Oppsummering av hovedutfallsmål |
|--------------------------|---------------------------------|---|--|
| RA-BEGIN (52 uker) | MTX-naive ¹ (584) | <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX | <ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uke 24 • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • Radiografisk progresjon (mTSS) • Lav sykdomsaktivitet og remisjon (SDAI) |
| RA-BEAM (52 uker) | MTX-IR ² (1305) | <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Alle pasienter fikk grunnbehandling med MTX</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uke 12 • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • Radiografisk progresjon (mTSS) • Lav sykdomsaktivitet og remisjon (SDAI) • Morgenstivhet i ledd |
| RA-BUILD (24 uker) | cDMARD-IR ³ (684) | <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>Grunnbehandling med cDMARD⁵ dersom stabil på cDMARD ved studiestart</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uke 12 • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • Lav sykdomsaktivitet og remisjon (SDAI) • Radiografisk progresjon (mTSS) • Morgenstivhet i ledd |
| RA-BEACON (24 uker) | TNF-IR ⁴ (527) | <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>Grunnbehandling med cDMARD⁵</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Primært endepunkt: ACR20 ved uke 12 • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • Lav sykdomsaktivitet og remisjon (SDAI) |

Forkortelser: QD = én gang daglig, Q2W = én gang annenhver uke, SC = subkutant, ACR = American College of Rheumatology, SDAI = Simplified Disease Activity Index, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index, mTSS = modified Total Sharp Score

¹ Pasienter som hadde fått færre enn 3 doser metotreksat (MTX); naive overfor andre konvensjonelle eller biologiske DMARDs

² Pasienter som hadde utilstrekkelig respons på MTX (+/- andre cDMARDs); naive overfor biologiske DMARDs

³ Pasienter som hadde utilstrekkelig respons eller intoleranse for ≥ 1 cDMARDs; naive overfor biologiske DMARDs

⁴ Pasienter som hadde utilstrekkelig respons eller intoleranse for ≥ 1 bDMARDs, inkludert minst én TNF-hemmer

⁵ De vanligste samtidige cDMARDs inkluderte MTX, hydroksyklorokin, leflunomid og sulfasalazin

Klinisk respons

I alle studiene hadde pasienter som ble behandlet med baricitinib 4 mg én gang daglig statistisk signifikant høyere ACR20-, ACR50- og ACR70-respons etter 12 uker, sammenlignet med placebo, MTX eller adalimumab (se tabell 4). Tid til effektstart var hurtig på tvers av målene, med signifikant høyere responsrate sett så tidlig som uke 1. Varig responsrate ble observert, med opprettholdt ACR20/50/70-respons i minst 2 år, inklusiv langtids- forlengelsesstudien.

Behandling med baricitinib 4 mg, alene eller i kombinasjon med cDMARD, førte til signifikante forbedringer på alle individuelle ACR-komponenter, inkludert antall ømme og hovne ledd, helhetlig vurdering gjort av pasient og lege, HAQ-DI, smertevurdering og CRP, sammenlignet med placebo, MTX eller adalimumab.

Ingen relevante forskjeller i effekt og sikkerhet ble observert i undergrupper definert ved typer av samtidige DMARD som ble brukt i kombinasjon med baricitinib.

Remisjon og lav sykdomsaktivitet

En statistisk signifikant høyere andel av pasientene som ble behandlet med baricitinib 4 mg, sammenlignet med placebo eller MTX, oppnådde remisjon ($SDAI \leq 3,3$ og $CDAI \leq 2,8$) eller lav sykdomsaktivitet eller remisjon ($DAS28\ ESR$ eller $DAS28\ hsCRP \leq 3.2$ og $DAS28\ ESR$ eller $DAS28\ hsCRP < 2.6$), ved uke 12 og 24 (tabell 4).

Høyere remisjonsrater sammenlignet med placebo ble observert så tidlig som uke 4. Remisjon og lav sykdomsaktivitet ble opprettholdt i minst 2 år.

Tabell 4. Respons, remisjon og fysisk funksjon

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

Merk: Andel av respondere ved hvert tidspunkt basert på de som ble randomisert til behandling fra begynnelsen av (N). Pasienter som avsluttet eller fikk rescuebehandling ble deretter vurdert som non-respondere.

Forkortelser: ADA = adalimumab, BARI=baricitinib, MTX = metotreksat, PBO = placebo

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

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

Radiografisk respons

Effekten av baricitinib på progresjon av strukturell leddskade ble evaluert radiografisk i studiene RA-BEGIN, RA-BEAM og RA-BUILD, og vurdert vha. modifisert Total Sharp Score (mTSS) og dens komponenter, antall erosjoner (erosjonsscore) og minsking av leddspalten (joint space narrowing score).

Behandling med baricitinib 4 mg førte til en statistisk signifikant hemming av progresjon av strukturell leddskade (tabell 5). Analyser av antall erosjoner og reduksjon i leddspalten var konsistente

med de generelle scorene. Andelen av pasienter med ingen radiografisk progresjon (endring i mTSS ≤ 0) var signifikant høyere med baricitinib 4 mg sammenlignet med placebo ved uke 24 og 52.

Tabell 5. Radiografiske endringer

| Studie | RA-BEGIN MTX-naive pasienter | | | RA-BEAM MTX-IR pasienter | | | RA-BUILD cDMARD-IR pasienter | | |
|---|---------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------|--------------|---------------------|---------------------------------|--------------|--------------|
| | MTX | BARI 4 mg | BARI 4 mg + MTX | PBO ^a | BARI 4 mg | ADA 40 mg Q2W | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg |
| Modified Total Sharp Score, gjennomsnittlige endring fra baseline: | | | | | | | | | |
| Uke 24 | 0,61 | 0,39 | 0,29* | 0,90 | 0,41*** | 0,33*** | 0,70 | 0,33* | 0,15** |
| Uke 52 | 1,02 | 0,80 | 0,40** | 1,80 | 0,71*** | 0,60*** | | | |
| Andel pasienter uten radiografisk progresjon^b: | | | | | | | | | |
| Uke 24 | 68 % | 76 % | 81 %** | 70 % | 81 %*** | 83 %*** | 74 % | 72 % | 80 % |
| Uke 52 | 66 % | 69 % | 80 %** | 70 % | 79 %** | 81 %** | | | |

Forkortelser: ADA = adalimumab, MTX = metotreksat, BARI=baricitinib, PBO = placebo

^a Placebodata ved uke 52 derivert vha. linear ekstrapolering

^b Ingen progresjon definert som endring i mTSS ≤ 0

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

Fysisk funksjonsrespons og helse relaterte utfall

Behandling med baricitinib 4 mg, alene eller i kombinasjon med cDMARD, førte til en signifikant forbedring av fysisk funksjon (HAQ-DI) og smerte (0-100 visuell analog skala) sammenlignet med alle komparatorer (placebo, MTX, adalimumab). Forbedringer ble sett så tidlig som uke 1, og i studiene RA-BEGIN og RA-BEAM ble disse opprettholdt i opptil 52 uker.

I RA-BEAM og RA-BUILD, førte behandling med baricitinib 4 mg til en signifikant forbedring i gjennomsnittlig varighet og alvorlighetsgrad av morgenstivhet i leddene sammenlignet med placebo eller adalimumab, vurdert ved bruk av pasientdagbøker.

I alle studier rapporterte pasienter som ble behandlet med baricitinib forbedringer i pasientrapportert livskvalitet, målt med "Short Form (36) Health Survey" (SF-36), "Physical Component Score" og fatigue, målt med "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score" (FACIT-F).

Baricitinib 4 mg vs. 2 mg

Forskjeller i effekt mellom dosene på 4 mg og 2 mg var mest fremtredende i bDMARD-IR-populasjonen (RA-BEACON). Statistisk signifikante forbedringer i ACR-komponentene antall hovne ledd, antall ømme ledd og ESR ble vist for baricitinib 4 mg sammenlignet med placebo ved uke 24, men ikke for baricitinib 2 mg sammenlignet med placebo. I tillegg var effektstart raskere og effektstørrelsen generelt større i både RA-BEACON- og RA-BUILD-studiene for gruppene som fikk dosen på 4 mg enn de som fikk 2 mg.

I en langtids- forlengelsesstudie ble pasienter fra studiene RA-BEAM, RA-BUILD og RA-BEACON som oppnådde vedvarende lav sykdomsaktivitet eller remisjon (CDAI ≤ 10) etter minst 15 måneders behandling med baricitinib 4 mg én gang daglig randomisert på nytt 1:1 dobbeltblindet til å fortsette 4 mg én gang daglig, eller til å redusere dosen til 2 mg én gang daglig. Flertallet av pasienter opprettholdt lav sykdomsaktivitet eller remisjon basert på CDAI-score:

- Ved uke 12: 234/251 (93 %) som fortsatte på 4 mg vs. 207/251 (82 %) som ble redusert til 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Ved uke 24: 163/191 (85 %) som fortsatte på 4 mg vs. 144/189 (76 %) som ble redusert til 2 mg ($p \leq 0,05$)
- Ved uke 48: 57/73 (78 %) som fortsatte på 4 mg vs. 51/86 (59 %) som ble redusert til 2 mg ($p \leq 0,05$)

Flertallet av pasienter som mistet lav sykdomsaktivitet- eller remisjonsstatus etter dosereduksjonen, gjenopnådde sykdomskontroll etter at dosen ble returnert til 4 mg.

Atopisk dermatitt

Effekt og sikkerhet av baricitinib som monoterapi eller i kombinasjon med topikale kortikosteroider (TCS) ble undersøkt i 3 fase III randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, 16 ukers studier (BREEZE-AD1, -AD2 og -AD7). Studiene inkluderte 1568 pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt definert etter «Investigator's Global Assessment» (IGA)-score ≥ 3 , Eczema Area and Severity Index (EASI)-score ≥ 16 og minimum affisert kroppsoverflate (BSA) ≥ 10 %. Kvalifiserte pasienter var over 18 år og hadde tidligere hatt utilstrekkelig respons på eller var intolerante overfor topikal behandling. Pasientene kunne få tilleggsbehandling (som inkluderte topikal eller systemisk behandling), og ble da ansett som ikke-responder. Ved baseline for studien BREEZE-AD7 fikk alle pasientene samtidig behandling med topikale kortikosteroider og pasientene kunne bruke topikale kalsinevrinhemmere. Alle pasienter som fullførte disse studiene kunne delta i en langtids forlengelsesstudie (BREEZE-AD3) i opptil 2 år med fortsatt behandling.

BREEZE-AD4, en fase III randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, evaluerte effekten av baricitinib i kombinasjon med topikale kortikosteroider hos 463 pasienter i 52 uker. Pasientene hadde moderat til alvorlig atopisk dermatitt, de hadde behandlingssvikt, vært intolerante overfor eller hadde en kontraindikasjon mot oral ciklosporinbehandling.

Baselinekarakteristika

I de placebokontrollerte fase III-studiene (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 og -AD4), på tvers av alle behandlingsgruppene, var 37 % kvinnelige, 64 % var kaukasiske, 31 % var asiatiske og 0,6 % var svarte og gjennomsnittsalderen var 35,6 år. I disse studiene hadde 42 % til 51 % av pasientene en baseline IGA på 4 (alvorlig atopisk dermatitt), og 54 % til 79 % av pasientene hadde fått tidligere systemisk behandling for atopisk dermatitt. Baseline gjennomsnittlig EASI score varierte fra 29,6 til 33,5, baseline ukentlig gjennomsnitt pruritus numerisk rangeringsskala (NRS) varierte fra 6,5 til 7,1. Baseline gjennomsnittlig Dermatology Life Quality Index (DLQI) varierte fra 13,6 til 14,9 og baseline gjennomsnittlig Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Total score varierte fra 10,9 til 12,1.

Klinisk respons

16-ukers monoterapi (BREEZE-AD1, -AD2) og TCS kombinasjonsstudier (BREEZE-AD7)

En signifikant større andel av pasientene som ble randomisert til baricitinib 4 mg oppnådde IGA 0 eller 1 respons (primært utfallt), EASI75 eller en forbedring på ≥ 4 poeng på pruritus NRS, sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 6). Figur 1 viser andel av pasientene som oppnådde EASI til uke 16.

En signifikant større andel av pasientene som ble randomisert til baricitinib 4 mg, oppnådde ≥ 4 poeng forbedring i pruritus NRS sammenlignet med placebo (i løpet av den første uka etter behandling for BREEZE-AD1 og -AD2, og så tidlig som uke 2 for BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Behandlingseffekter i undergrupper (vekt, alder, kjønn, rase, sykdommens alvorlighetsgrad og tidligere behandling inkludert immunosuppressive midler) var i samsvar med resultatene i den samlede studiepopulasjonen.

Tabell 6. Effekt av baricitinib ved uke 16 (FAS^a)

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

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistisk signifikant vs. placebo uten korreksjon for multiplisitet; ** statistisk signifikant vs. placebo med korreksjon for multiplisitet.

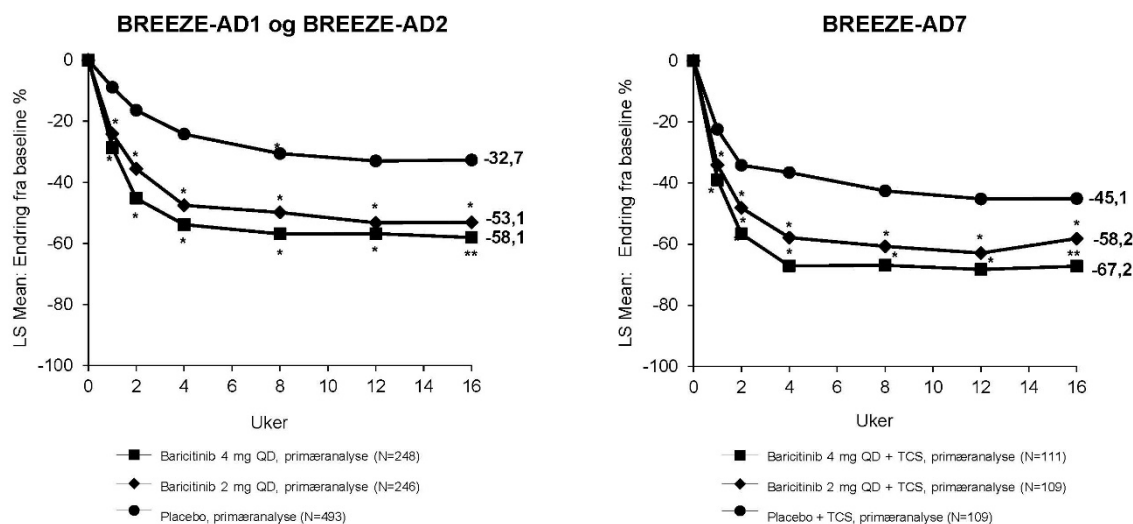
^a Fullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^b Responder ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») med reduksjon på ≥ 2 poeng på en IGA-skala fra 0-4.

^c Ikke-responderimputasjon: pasienter som mottok tilleggsbehandling eller hvor det manglet data ble ansett som ikke-respondere.

^d Resultater vist hos undergruppe av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med en Itch NRS ≥ 4 ved baseline).

Figur 1. Gjennomsnittlig prosentvis endring fra basline i EASI (FAS)^a



LS = Least squares;

* statistisk signifikant vs. placebo uten korreksjon for multiplisitet; ** statistisk signifikant vs placebo med korreksjon for multiplisitet.

^a Fullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter. Data samlet inn etter tilleggsbehandling eller etter permanent seponering av legemidlet ble ansett som manglende. LS means er fra Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) analyses.

Opprettholdelse av respons

For å evaluere opprettholdelse av respons ble 1373 pasienter behandlet med baricitinib i 16 uker i BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) og BREEZE-AD7 (N=292) kvalifisert til å delta i en langtids forlengelsesstudie kalt BREEZE-AD3. Data er tilgjengelig opptil 68 uker med kumulativ behandling for pasienter fra BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2, og opptil 32 uker med kumulativ behandling for pasienter fra BREEZE-AD7. Sammenhengende respons ble observert hos pasienter med i det minste noe respons (IGA 0, 1 eller 2) etter start av baricitinib.

Livskvalitet/pasientrapporterte utfall ved atopisk dermatitt

I både monoterapistudiene (BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2) og TCS-kombinasjonsstudien (BREEZE-AD7), ble pasientrapporterte utfall signifikant forbedret med baricitinib 4 mg, inkludert pruritus NRS, søvn (ADSS), smerte i huden (hudsmerte NRS) og livskvalitet (DLQI) og symptomer på angst og depresjon (HADS) som ikke var korrigeret for multiplisitet, sammenlignet med placebo ved 16 uker (se tabell 7).

Tabell 7. Livskvalitet-/pasientrapporterte utfalls-resultater for baricitinib monoterapi og baricitinib i kombinasjon med TCS ved uke 16 (FAS) ^a

| Studie | Monoterapi | | | | | | TCS kombinasjon | | |
|--|--------------|---------------|----------------|--------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | BREEZE-AD1 | | | BREEZE-AD2 | | | BREEZE-AD7 | | |
| Behandlings-gruppe | PBO | BARI 2mg | BARI 4mg | PBO | BARI 2mg | BARI 4mg | PBO + TCS | BARI 2 mg + TCS | BARI 4 mg + TCS |
| N | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| ADSS Item 2, ≥ 2 -poeng forbedring, % respondere ^{c,d} | 12,8 | 11,4 | 32,7* | 8,0 | 19,6 | 24,4* | 30,6 | 61,5* | 66,7* |
| Endring i Skin Pain NRS, gjennomsnitt (SE) ^b | -0,84 (0,24) | -1,58 (0,29) | -1,93** (0,26) | -0,86 (0,26) | -2,61** (0,30) | -2,49** (0,28) | -2,06 (0,23) | -3,22 * (0,22) | -3,73* (0,23) |
| Endring i DLQI, gjennomsnitt (SE) ^b | -2,46 (0,57) | -4,30* (0,68) | -6,76* (0,60) | -3,35 (0,62) | -7,44* (0,71) | -7,56* (0,66) | -5,58 (0,61) | -7,50* (0,58) | -8,89* (0,58) |
| Endring i HADS, gjennomsnitt (SE) ^b | -1,22 (0,48) | -3,22* (0,58) | -3,56* (0,52) | -1,25 (0,57) | -2,82 (0,66) | -3,71* (0,62) | -3,18 (0,56) | -4,75* (0,54) | -5,12* (0,54) |

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistisk signifikant vs placebo uten korreksjon for multiplisitet; ** statistisk signifikant vs placebo med korreksjon for multiplisitet.

^a Fullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^b Resultater vist er LS mean-forandringer fra baseline (SE). Data samlet etter tilleggsbehandling eller etter permanent seponering av legemidlet ble ansett som manglende. LS means er fra Mixed Model med Repeated Measures (MMRM) analyse.

^c ADSS Item 2: gjennomsnittlig antall nattlige oppvåkninger på grunn av kløe.

^d Ikke-responderimputasjon: pasienter som mottok tilleggsbehandling eller hvor det manglet data ble ansett som ikke-respodere. Resultater vist hos undergruppe av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med ADSS Item 2 ≥ 2 ved baseline).

Klinisk respons hos pasienter som har hatt, eller har en kontraindikasjon mot ciklosporin behandling (BREEZE-AD4 studie)

Totalt 463 pasienter ble inkludert, som enten hadde behandlingssvikt med (n=173), vært intolerant overfor (n=75), eller kontraindisert (n=126) for oral ciklosporin. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde EASI-75 ved uke 16. Det primære og noen av de viktigste sekundære endepunktene ved uke 16 er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8. Effekt av baricitinib i kombinasjon med TCS^a ved uke 16 i BREEZE-AD4 (FAS)^b

| Studie | BREEZE-AD4 | | |
|--|------------------|------------------------|------------------------|
| | PBO ^a | BARI 2 mg ^a | BARI 4 mg ^a |
| N | 93 | 185 | 92 |
| EASI-75, % respondere ^c | 17,2 | 27,6 | 31,5** |
| IGA 0 eller 1, % respondere ^{c,e} | 9,7 | 15,1 | 21,7* |
| Itch NRS (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^{c,f} | 8,2 | 22,9* | 38,2** |

| | | | |
|---|------------------|------------------|-------------------|
| Endring i DLQI gjennomsnitt (SE) ^d | -4,95 (0,752) | -6,57 (0,494) | -7,95* (0,705) |
|---|------------------|------------------|-------------------|

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistisk signifikant vs placebo uten korreksjon for multiplisitet; ** statistisk signifikant vs placebo med korreksjon for multiplisitet.

^a Samtlige pasienter fikk samtidig behandling med topikale kortikosteroider og pasientene kunne bruke topikale kalsinevrinhemmere.

^b Fullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^c Ikke-responderimputasjon: Pasienter som mottok tilleggsbehandling eller hvor det manglet data ble vurdert som ikke-respondere.

^d Data samlet etter tilleggsbehandling eller etter permanent seponering av legemidlet ble ansett som manglende. LS means er fra Mixed Model med Repeated Measures (MMRM) analyser.

^e Responder ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en IGA-skala fra 0-4.

^f Resultater vist i undergrupper av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med pruritus NRS ≥ 4 ved baseline).

Alopecia areata

Effekten og sikkerheten til baricitinib én gang daglig ble vurdert i én adaptiv fase II/III-studie (BRAVE-AA1) og én fase III-studie (BRAVE-AA2). Fase III-delen av BRAVE AA1-studien og fase III BRAVE AA2-studien var randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, 36 ukers studier med forlengelsesfaser på opptil 200 uker. I begge fase III-studiene ble pasientene randomisert til placebo, 2 mg eller 4 mg baricitinib i forholdet 2:2:3. Kvalifiserte pasienter var voksne mellom 18 år og 60 år for mannlige pasienter, og mellom 18 år og 70 år for kvinnelige pasienter, med en pågående episode på mer enn 6 måneder med alvorlig alopecia areata (hårtap omfatter ≥ 50 % av hodebunnen). Pasienter med en pågående episode på mer enn 8 år var ikke kvalifisert med mindre episoder med gjenvekst hadde blitt observert på de berørte områdene av hodebunnen i løpet av de siste 8 årene. De eneste tillatte samtidige alopecia areata-behandlingene hvis de var i en stabil dose ved studiestart var finasterid (eller andre 5 alfa-reduktasehemmere), oral eller topikal minoksidil og bimatoprost oftalmisk oppløsning for øyevipper.

Begge studiene vurderte som primært utfall, andelen av forsøkspersonene som oppnådde en SALT (Severity of Alopecia Tool) score på ≤ 20 (80 % eller mer hodebunnsdekning med hår) ved uke 36. I tillegg evaluerte begge studiene klinikerens vurdering av hårtap på øyenbryn og øyenvipper ved hjelp av en 4-punkts skala (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM).

Baselinekarakteristika

Fase III-delen av BRAVE AA1-studien og fase III BRAVE AA2-studien inkluderte 1 200 voksne pasienter. På tvers av alle behandlingsgruppene var gjennomsnittsalderen 37,5 år, 61 % av pasientene var kvinner. Gjennomsnittlig varighet av alopecia areata fra debut og gjennomsnittlig varighet av nåværende episode med hårtap var henholdsvis 12,2 og 3,9 år. Median SALT-score på tvers av studiene var 96 (dette tilsvarer 96 % hårtap i hodebunnen), og omtrent 44 % av pasientene ble rapportert som alopecia universalis. På tvers av studiene hadde 69 % av pasientene signifikant eller fullstendig øyenbrynshårtap ved baseline og 58 % hadde signifikant eller fullstendig øyevippehårtap, målt ved ClinRO-mål for øyenbryn- og øyenvippeskåre på 2 eller 3. Omtrent 90 % av pasientene hadde fått minst én behandling for alopecia areata på et tidspunkt før de ble inkludert i studiene, og 50 % minst én systemisk immunsuppressiv behandling. Bruk av godkjente alopecia areata-behandlinger samtidig ble rapportert hos kun 4,3 % av pasientene under studiene.

Klinisk respons

I begge studiene oppnådde en signifikant større andel av pasienter randomisert til baricitinib 4 mg én gang daglig et SALT ≤ 20 ved uke 36 sammenlignet med placebo, med start så tidlig som uke 8 i

studie BRAVE AA1 og uke 12 i studie BRAVE AA2. Konsistent effekt ble sett på tvers av de fleste sekundære endepunktene (tabell 9). Figur 2 viser andelen pasienter som oppnår SALT \leq 20 frem til uke 36.

Behandlingseffekter i undergrupper (kjønn, alder, vekt, eGFR, rase, geografisk region, sykdomsgrad, nåværende varighet av alopecia areata-episoden) var i samsvar med resultatene i den totale studiepopulasjonen ved uke 36.

Tabell 9. Effekt av baricitinib til og med uke 36 for sammenslåtte studier (Sammenslått effekt populasjon^a uke 36)

| | BRAVE-AA1 (fase III del av en fase II/III study) og BRAVE-AA2 (fase III studie) Sammenslåtte data* | | |
|---|---|---------------------------|---------------------------|
| | Placebo N=345 | baricitinib 2 mg N=340 | baricitinib 4 mg N=515 |
| SALT \leq 20 ved uke 36 | 4.1 % | 19.7 %** | 34.0 %** |
| SALT \leq 20 ved uke 24 | 3.2 % | 11.2 % | 27.4 %** |
| ClinRO-mål for tap av øyenbrynshår 0 eller 1 ved uke 36 med en forbedring på \geq 2 poeng fra baseline ^b | 3.8 % | 15.8 % | 33.0 %** |
| ClinRO-mål for tap av øyevippehår 0 eller 1 ved uke 36 med en forbedring på \geq 2 poeng fra baseline ^b | 4.3 % | 12.0 % | 33.9 %** |
| Endring i Skindex-16 tilpasset alopecia areata følelsesdomene, gjennomsnittlig (SE) ^c | -11.33 (1.768) | -19.89 (1.788) | -23.81 (1.488) |
| Endring i Skindex-16 tilpasset alopecia areata fungerende domene, gjennomsnittlig (SE) ^c | -9.26 (1.605) | -13.68 (1.623) | -16.93 (1.349) |

ClinRO = kliniker-rapportert utfall; SE = standardfeil

^a Sammenslått uke 36 effektpopulasjon: Alle pasienter som ble inkludert i fase III-delen av studien BRAVE AA1 og i studien BRAVE AA2.

* Resultatene av den samlede analysen er i tråd med resultatene fra de enkelte studiene.

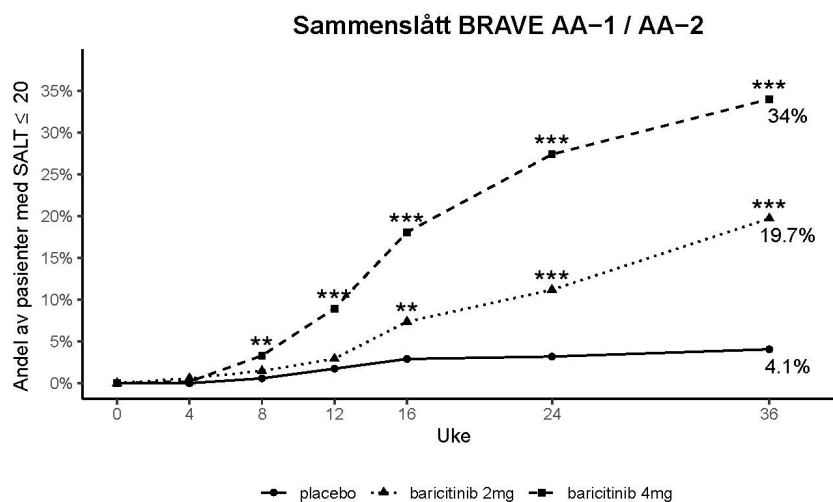
** Statistisk signifikant med justering for multiplisitet i det grafiske testskjemaet innenfor hver enkelt studie.

^b Pasienter med ClinRO-mål for hårtapsscore for øyenbryn på \geq 2 ved baseline: 236 (placebo), 240 (baricitinib 2 mg), 349 (baricitinib 4 mg). Pasienter med ClinRO-mål for øyevipper Hårtapsscore på \geq 2 ved baseline : 186 (placebo), 200 (baricitinib2 mg), 307 (baricitinib 4 mg). Begge ClinRO-

målene bruker en 4-punkts responsskala som strekker seg fra 0 som indikerer ingen hårtap til 3 som indikerer ingen bemerkelsesverdig øyenbryn/vippehår.

° Prøvestørrelser for analyse på Skindex 16 tilpasset alopecia areata ved uke 36 er n= 256 (placebo), 249 (baricitinib 2 mg), 392 (baricitinib 4 mg).

Figur 2: Andel pasienter med SALT \leq 20 til og med uke 36



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

Effekt opptil uke 52

Andelen av pasienter som ble behandlet med baricitinib som oppnådde et SALT \leq 20 fortsatte å øke etter uke 36, og nådde 39,0 % av pasientene på baricitinib 4 mg ved uke 52. Resultatene for undergruppene baseline sykdomsalvorlighet og episodevarighet, var ved uke 52 i samsvar med de observert ved uke 36, og med resultatene i den totale studiepopulasjonen.

Dose nedtrapping delstudie

I BRAVE AA2 studien ble pasienter som hadde fått baricitinib 4 mg én gang daglig siden den første randomiseringen og oppnådd SALT \leq 20 ved uke 52, randomisert på nytt på en dobbeltblind måte for fortsettelse av 4 mg én gang daglig eller redusere dosen til 2 mg én gang daglig. Resultatene viser at 96 % av pasientene som forble på baricitinib 4 mg og 74 % av pasientene som ble randomisert på nytt til baricitinib 2 mg opprettholdt responsen ved uke 76.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med baricitinib i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk idiopatisk artritt, atopisk dermatitt og alopecia areata (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrering av baricitinib ble en doseproporsjonal økning av systemisk eksponering observert i det terapeutiske doseområdet. Farmakokinetikken til baricitinib er lineær med hensyn på tid.

Absorpsjon

Etter peroral administrering absorberes baricitinib hurtig, med en median t_{max} på omtrent 1 time (variasjon 0,5-3,0 timer) og en absolutt biotilgjengelighet på omtrent 79 % (CV = 3,94 %). Matinntak

førte til en reduksjon av eksponering med opptil 14 %, en reduksjon i C_{\max} med opptil 18 % og en forsinket t_{\max} med 0,5 timer. Administrering sammen med måltid var ikke forbundet med en klinisk relevant effekt på eksponering.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum etter administrering ved intravenøs infusjon var 76 liter, hvilket indikerer distribusjon av baricitinib i vev. Baricitinib er omtrent 50 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Metabolismen av baricitinib medieres via CYP3A4. Mindre enn 10 % av dosen er identifisert å gjennomgå biotransformasjon. Ingen metabolitter var kvantifiserbare i plasma. I en klinisk farmakologisk studie ble baricitinib utskilt hovedsakelig som uendret aktiv substans i urin (69 %) og feces (15 %), og kun 4 mindre oksidative metabolitter ble identifisert (3 i urin, 1 i feces); disse utgjorde henholdsvis 5 % og 1 % av dosen. Baricitinib er et substrat *in vitro* for CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP og MATE2-K, og kan være en klinisk relevant hemmer av transportøren OCT1 (se pkt. 4.5). Ved klinisk relevante konsentrasjoner er baricitinib ikke *in vitro* en hemmer av OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 og MATE2-K.

Eliminasjon

Renal eliminasjon er hovedmekanismen for clearance av baricitinib, gjennom glomerulær filtrasjon og aktiv sekresjon via OAT3, Pgp, BCRP og MATE2-K. I en klinisk farmakologisk studie ble omtrent 75 % av den administrerte dosen eliminert i urinen, og omtrent 20 % av dosen ble eliminert i feces.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (Cl/F) og halveringstid hos pasienter med revmatoid artritt var henholdsvis 9,42 liter/time (CV = 34,3 %) og 12,5 timer (CV = 27,4 %). C_{\max} og AUC ved steady state er henholdsvis 1,4 og 2,0 ganger høyere hos pasienter med revmatoid artritt sammenlignet med friske frivillige.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (Cl/F) og halveringstid hos pasienter med atopisk dermatitt var henholdsvis 11,2 liter/time (CV = 33,0 %) og 12,9 timer (CV = 36 %). C_{\max} og AUC ved steady state hos pasienter med atopisk dermatitt er 0,8 ganger det som er sett ved revmatoid artritt.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (Cl/F) og halveringstid hos pasienter med alopecia areata var henholdsvis 11,0 l/time (CV = 36,0 %) og 15,8 timer (CV = 35,0 %). C_{\max} og AUC ved steady state hos pasienter med alopecia areata er 0,9 ganger de som sees ved revmatoid artritt

Nedsatt nyrefunksjon

Nyrefunksjon ble vist å signifikant påvirke eksponering for baricitinib. Det gjennomsnittlige forholdet av AUC hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon er henholdsvis 1,41 (90 % KI: 1,15-1,74) og 2,22 (90 % KI: 1,81-2,73). Det gjennomsnittlige forholdet av C_{\max} hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon er henholdsvis 1,16 (90 % KI: 0,92-1,45) og 1,46 (90 % KI: 1,17-1,83). Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

Nedsatt leverfunksjon

Det var ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til baricitinib hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av baricitinib er ikke testet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av baricitinib er ennå ikke fastslått for den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2).

Andre indre faktorer

Kroppsvekt, kjønn, rase og etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til baricitinib. De gjennomsnittlige effektene av indre faktorer på farmakokinetiske parametre (AUC og C_{max}) var generelt innenfor den interindividuelle farmakokinetiske variabiliteten til baricitinib. Ingen dosejustering er derfor nødvendig ut fra disse pasientfaktorene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitetspotensial.

Nedgang i lymfocytter, eosinofile og basofile, samt lymfoid depleksjon av immunsystemets organer/vev ble observert i mus, rotter og hunder. Opportunistiske infeksjoner relatert til demodikose (skabb) ble observert i hunder ved eksponering omtrent 7 ganger human eksponering. Nedgang i verdier for røde blodceller ble observert i mus, rotter og hunder ved eksponering omtrent 6-36 ganger human eksponering. Degenerering av sternums vekstskive ble observert hos noen hunder med lav forekomst og også i kontrolldyr, men med et dose-effekt-forhold hva gjelder alvorlighetsgrad. Det er foreløpig ikke kjent hvorvidt dette er klinisk relevant.

I reproduksjonstoksikologiske studier i rotte og kanin ble baricitinib vist å redusere føtal vekst/vekt og produsere skjelettmisdannelser (ved eksponering henholdsvis omtrent 10 og 39 ganger human eksponering). Ingen uheldige føtale effekter ble observert ved eksponering 2 ganger human eksponering, basert på AUC.

I en kombinert hann-/hunnrottefertiliteitsstudie, reduserte baricitinib generell paringsevne (nedsatte fertilitets- og befruktningsindekser). I hunnrotter var det nedsatt antall corpora lutea og implantasjonssteder, økt preimplanteringstap og/eller bivirkninger på intrauterin embryooverlevelse. Ettersom det ikke var noen effekter på spermatogenese (vurdert ved histopatologi) eller sæd-/spermendepunkter i hannrotter, var den nedsatte generelle paringsevnen sannsynligvis et resultat av effektene på hunnene.

Baricitinib ble detektert i melken til lakterende rotter. I en pre- og postnatal utviklingsstudie ble nedsatt avkomsvekt og nedsatt postnatal overlevelse observert ved eksponering henholdsvis 4 og 21 ganger human eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

cellulose, mikrokrystallinsk
krysskarmellosenatrium
magnesiumstearat
mannitol

Filmdrasjering

jernoksid, rødt (E 172)

lecitin (soya) (E 322)
makrogol
poly(vinylalkohol)
talkum
titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid/polyetylen/polyklortrifluoroetylen-aluminiumsblisterpakninger i esker med 14, 28, 35, 56, 84 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Polyvinylklorid/aluminium/orientert polyamid-aluminium perforerte endoseblisterpakninger i esker med 28 x 1 eller 84 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Olumiant 2 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1170/001
EU/1/16/1170/002
EU/1/16/1170/003
EU/1/16/1170/004
EU/1/16/1170/005
EU/1/16/1170/006
EU/1/16/1170/007
EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1170/009
EU/1/16/1170/010
EU/1/16/1170/011
EU/1/16/1170/012
EU/1/16/1170/013
EU/1/16/1170/014
EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2017

Dato for siste fornyelse: 12. november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av baricitinib skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal legemiddelmyndighet i hvert av medlemslandene om innholdet og formatet på opplæringsmateriale; herunder kommunikasjonsverktøy, distribusjonsformer og andre sider av programmet.

Hovedhensikten med programmet er å sørge for at alle forskrivere er klar over risiko forbundet med bruk av legemidlet og å tydeliggjøre spesifikke risikominimeringsaktiviteter som skal gjennomføres før og under behandling med baricitinib.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor baricitinib markedsføres sikre at alt helsepersonell som forventes å forskrive baricitinib får opplæringsmaterialet for leger som skal inneholde:

- Preparatomtale

- Pakningsvedlegg med pasientkort
- Orientering for helsepersonell vedrørende rådgivning av pasienter
- Pasientkort

Orientering for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Baricitinib øker den potensielle risikoen for infeksjoner. Pasienter skal instrueres om å oppsøke lege umiddelbart dersom tegn eller symptomer på infeksjon oppstår.
- Bruk av baricitinib skal stoppes inntil infeksjonen går tilbake i tilfelle av herpes zoster eller andre infeksjoner som ikke responderer på standardbehandling. Pasienter bør ikke vaksineres ved hjelp av levende svekkede vaksiner kort tid før eller under behandling med baricitinib.
- Leger bør undersøke pasienter for viral hepatitt før start av baricitinibbehandling. Aktiv tuberkulose skal også utelukkes.
- Baricitinibbruk er forbundet med hyperlipidemi; forskrivere bør overvåke pasientens lipidverdier og håndtere hyperlipidemi, hvis det oppdages.
- Det er rapportert tilfeller av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) hos pasienter som bruker baricitinib. Baricitinib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for DVT/PE. Pasienter skal instrueres til å oppsøke lege umiddelbar dersom det oppstår tegn eller symptomer på DVT/PE.
- Baricitinib er kontraindisert i svangerskapet ettersom prekliniske data viste redusert fostervekst og misdannelser. Leger skal råde fertile kvinner til å bruke prevensjon under behandlingen og i en uke etter avsluttet behandling. Dersom graviditet vurderes, skal behandling med baricitinib stoppes.
- Hensikt med, og bruk av pasientkortet.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med baricitinib kan øke risikoen for infeksjoner og reaktivering av virus.
- Tegn eller symptomer på infeksjon, inkludert generelle symptomer, og spesielt tegn og symptomer på tuberkulose og herpes zoster, samt en påminnelse for pasienter om å oppsøke lege umiddelbart dersom tegn eller symptomer på infeksjon oppstår.
- Baricitinib skal ikke tas under graviditet og kvinner skal informere sin lege dersom de blir (eller ønsker å bli) gravid.
- Det kan være behov for at pasienten sjekker kolesterolnivået under behandling.
- Baricitinib kan forårsake en blodpropp i benet som kan fraktes til lungene; en beskrivelse av tegn og symptomer er fremlagt sammen med en advarsel om at pasientene skal oppsøke lege umiddelbart dersom det oppstår tegn eller symptomer som kan tyde på blodpropp.
- Kontaktinformasjon for forskriver.
- Pasienten skal til enhver tid ha med seg pasientkortet og kortet skal vises helsepersonell som er involvert i behandlingen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKER FOR 2 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olumiant 2 mg filmdrasjerte tabletter
baricitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2 mg baricitinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til peroral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

QR-kode skal inkluderes + www.olumiant.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Olumiant 2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
IKKE-PERFORERTE KALENDERPAKNINGER FOR 2 MG FILMDRASJERTE
TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olumiant 2 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PERFORERTE ENDOSEBLISTERE FOR 2 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olumiant 2 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKER FOR 4 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olumiant 4 mg filmdrasjerte tabletter
baricitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 4 mg baricitinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til peroral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

QR-kode skal inkluderes + www.olumiant.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Olumiant 4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
IKKE-PERFORERTE KALENDERBLISTERE FOR 4 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olumiant 4 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PERFORERTE ENDOSEBLISTERPAKNINGER FOR 4 MG FILMDRASJERTE
TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olumiant 4 mg tabletter
baricitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Olumiant 2 mg filmdrasjerte tabletter

Olumiant 4 mg filmdrasjerte tabletter

baricitinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Olumiant er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Olumiant
3. Hvordan du bruker Olumiant
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Olumiant
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Olumiant er og hva det brukes mot

Olumiant inneholder virkestoffet baricitinib. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles Janus-kinasehemmere, som reduserer betennelse.

Revmatoid artritt

Olumiant brukes til å behandle voksne med moderat til alvorlig leddgikt (revmatoid artritt), en betennelsessykdom i leddene, dersom tidligere behandling ikke hadde god nok virkning eller ikke ble tolerert. Olumiant kan brukes alene eller sammen med andre legemidler som metotreksat.

Olumiant virker ved å redusere aktiviteten til et enzym i kroppen som kalles «Janus-kinase», som er involvert i betennelse. Ved å redusere aktiviteten til dette enzymet, bidrar Olumiant til å redusere smerte, stivhet og hevelse i leddene dine, tretthet, og bidrar til å forsinke skade av benvev og brusk i leddene. Disse effektene kan hjelpe deg med å utføre normale dagligdagse aktiviteter, og forbedrer dermed den helserelevante livskvaliteten hos pasienter med revmatoid artritt.

Atopisk dermatitt

Olumiant brukes til å behandle voksne med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem. Olumiant kan brukes sammen med legemidler for eksem som du påfører huden eller det kan brukes alene.

Olumiant virker ved å redusere aktiviteten til et enzym i kroppen som kalles «Janus-kinase», som er involvert i betennelse. Ved å redusere aktiviteten til dette enzymet, bidrar Olumiant til å forbedre tilstanden til huden din og redusere kløe. Olumiant bidrar i tillegg til å forbedre søvnforstyrrelser (grunnet kløe) og generell livskvalitet. Olumiant har også blitt vist å forbedre symptomer på smerte i huden, angst og depresjon knyttet til atopisk dermatitt.

Alopecia areata

Olumiant brukes til å behandle voksne med alvorlig alopecia areata, en autoimmun sykdom karakterisert ved inflammatorisk, ikke-arrdannende hårtap i hodebunnen, ansiktet og noen ganger på andre områder av kroppen som kan være tilbakevendende og progressive.

Olumiant virker ved å redusere aktiviteten til et enzym i kroppen kalt "Janus kinase", som er involvert i betennelse. Ved å redusere aktiviteten til dette enzymet hjelper Olumiant håret til å vokse igjen på hodebunnen, ansiktet og andre områder av kroppen som er påvirket av sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Olumiant

Bruk ikke Olumiant

- dersom du er allergisk overfor baricitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller tror du kan være gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før og under behandling med Olumiant dersom du:

- har en infeksjon eller hvis du ofte får infeksjoner. Si fra til lege hvis du får symptomer som feber, sår, føler deg mer trett enn vanlig eller tannproblemer, da disse kan være tegn på infeksjon. Olumiant kan nedsette kroppens evne til å bekjempe infeksjoner, og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke sjansen for at du får en ny infeksjon
- har eller tidligere har hatt tuberkulose. Det kan være nødvendig med prøver for å sjekke deg for tuberkulose før du får Olumiant. Si fra til lege dersom du får vedvarende hoste, feber, nattesvette og vekttap under behandling med Olumiant, da disse kan være tegn på tuberkulose
- har hatt en herpesinfeksjon (helvetesild), fordi Olumiant kan gjøre at den kommer tilbake. Si ifra til lege hvis du får smertefullt hudutslett med blemmer under behandling med Olumiant. Dette kan være tegn på helvetesild
- har eller tidligere har hatt hepatitt B eller C
- skal få en vaksine. Du skal ikke få visse (levende) vaksiner mens du bruker Olumiant
- har kreft, siden legen vil måtte bestemme om du fortsatt kan få Olumiant
- har dårlig leverfunksjon
- tidligere har hatt blodpropp i årer i bena (dyp venetrombose) eller i lungene (pulmonal emboli). Snakk med lege dersom du får smertefull hevelse i ben, brystmerter eller kortpustethet, ettersom dette kan være tegn på blodpropp i årer.
- har hatt divertikulitt (en type betennelse i tykktarmen) eller magesår eller sår i tarmene (se avsnitt 4)

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- tetthet i brystet
- piping i brystet
- alvorlig ørhet og svimmelhet
- hevelse av leppene, tungen eller svelget
- elveblest (kløe eller hudutslett)
- alvorlig magesmerte spesielt ved feber, kvalme og oppkast

Det kan være nødvendig med blodprøver før du starter med Olumiant eller mens du tar det, for å se om du har et lavt antall røde blodceller (anemi), hvite blodceller (nøytropeni eller lymfopeni), høyt nivå av kolesterol (fett i blodet) eller høyt nivå av leverenzymmer. Dette er for å forsikre om at behandlingen med Olumiant ikke forårsaker problemer.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år da det ikke finnes informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Olumiant

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Før du bruker Olumiant, er det spesielt viktig at du forteller lege eller apoteket ditt hvis du bruker andre legemidler som:

- probenecid (mot gikt), siden dette legemidlet kan øke nivået av Olumiant i blodet ditt. Hvis du tar probenecid, er den anbefalte dosen av Olumiant 2 mg én gang daglig
- et legemiddel til injeksjon mot revmatisme
- legemidler til injeksjon som demper immunsystemet, inkludert såkalte målrettede biologiske (antistoff) behandlinger
- legemidler som brukes til å kontrollere kroppens immunrespons, som azatioprin, takrolimus eller ciklosporin
- andre legemidler som tilhører gruppen Janus-kinasehemmere
- legemidler som kan øke risikoen for divertikulitt slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (vanligvis brukt for å behandle smertefulle tilstander og/eller betennelsestilstander i muskler eller ledd) og/eller opioider (brukt ved behandling av sterk smerte), og/eller kortikosteroider (brukt til behandling av betennelsestilstander) (se avsnitt 4).

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal bruke et sikkert prevensjonsmiddel for å forhindre å bli gravid under behandling med Olumiant, og i minst én uke etter den siste behandlingen med Olumiant. Du må fortelle lege hvis du blir gravid, da Olumiant ikke skal brukes under graviditet.

Du skal ikke bruke Olumiant mens du ammer, siden det ikke er kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk. Du og legen bør bestemme om du skal amme eller bruke Olumiant. Du skal ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Olumiant har ingen påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Olumiant inneholder Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Olumiant

Behandling skal startes av en lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av din tilstand. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Revmatoid artritt, atopisk dermatitt og alopecia areata

Den anbefalte dosen er 4 mg én gang daglig. Legen kan gi deg en lavere dose på 2 mg én gang daglig, spesielt hvis du er over 75 år eller hvis du har en økt risiko for infeksjoner. Hvis legemidlet virker bra, kan legen bestemme at dosen kan reduseres.

Hvis du har nedsatt nyrefunksjon, er den anbefalte dosen av Olumiant 2 mg én gang daglig.

Olumiant er til peroral bruk. Du skal svelge tablettene med et glass vann.

Du kan ta tablettene enten med eller uten mat. For å hjelpe deg å huske å ta Olumiant, kan det gjøre det enklere å ta den til samme tid hver dag.

Dersom du tar for mye av Olumiant

Dersom du tar for mye av Olumiant, kontakt lege. Du kan oppleve noen av bivirkningene beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Olumiant

- Hvis du glemmer en dose, ta den så snart du husker det.
- Hvis du glemmer dosen din en hel dag, hopp over den glemte dosen og ta kun en enkelt dose som vanlig neste dag.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Olumiant

Ikke avbryt behandlingen med Olumiant med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Infeksjoner som helvetesild og lungebetennelse (pneumoni), som kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:

Kontakt lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du opplever følgende symptomer, som kan være tegn på:

- helvetesild (herpes zoster): smertefullt hudutslett med blemmer og feber (dette var svært sjeldent ved atopisk dermatitt og mindre vanlig ved alopecia areata).
- lungebetennelse (pneumoni): vedvarende hoste, feber, kortpustethet og tretthet (dette var mindre vanlig ved atopisk dermatitt og alopecia areata).

Alvorlig lungebetennelse og alvorlig herpes zoster var mindre vanlig.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- hals- og neseinfeksjoner
- høyt nivå av fett (kolesterol) i blodet, påvist med blodprøve

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- forkjølelsessår (herpes simplex)
- infeksjon som gir magebesvær eller diaré (gastroenteritt)
- urinveisinfeksjon
- høyt antall blodplater (celler som er involvert i blodkoagulasjon), påvist med blodprøve (dette var mindre vanlig ved atopisk dermatitt og alopecia areata)
- hodepine
- en følelse av uvelhet i magen (kvalme, dette var mindre vanlig ved atopisk dermatitt)
- magesmerte (dette var mindre vanlig ved alopecia areata)
- høyt nivå av leverenzymmer, påvist med blodprøve (dette var mindre vanlig ved atopisk dermatitt)
- utslett
- kviser (akne) (dette var mindre vanlig ved revmatoid artritt)
- økning av et enzym kalt kreatinkinase, påvist med blodprøve (dette var mindre vanlig ved revmatoid artritt)
- betennelse (hevelse) i hårsekkene, spesielt i hodebunnsregionen forbundet med gjenvækst av hår (observert ved alopecia areata)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- lavt antall hvite blodceller (nøytrofile), påvist med blodprøve
- høyt nivå av fett (triglyserider) i blodet, påvist med blodprøve
- høye nivåer av leverenzymmer, påvist med blodprøve (dette var vanlig ved alopecia areata)
- vektøkning
- hevelse i ansiktet

- elveblest
- blodpropp i årer i lungene
- blodpropp i årer i bena eller bekkenet, kalt dyp venetrombose (DVT)
- divertikulitt (smertefull betennelse med små utposninger på innsiden av tarmen)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Olumiant

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Olumiant

- Virkestoff er baricitinib. Hver tablett inneholder 2 eller 4 mg baricitinib.
- Andre innholdsstoffer er: mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium (se pkt.2 «Olumiant inneholder natrium»), magnesiumstearat, mannitol, rødt jernoksid (E 172), lecitin (soya) (E 322), makrogol, poly(vinylalkohol), talkum og titandioksid (E 171).

Hvordan Olumiant ser ut og innholdet i pakningen

Olumiant 2 mg filmdrasjerte tabletter er lyserosa, 9 x 7.5 mm avlange tabletter, med «Lilly» på én side og «2» på den andre.

Olumiant 4 mg filmdrasjerte tabletter er mellomrosa, 8.5 mm runde tabletter, med «Lilly» på én side og «4» på den andre.

Tablettene er avrundede og har innsunket felt på hver side for å hjelpe deg med å plukke dem opp.

Olumiant 2 mg og 4 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 14, 28, 35, 56, 84 og 98 tabletter i kalenderpakninger, og 28 x 1 og 84 x 1 tabletter i perforerte endoseblisterpakninger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nederland.

Tilvirker: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija**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

United Kingdom (Northern Ireland)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

QR-kode skal inkluderes + www.olumiant.eu

Vennligst fjern denne delen av pakningsvedlegget og ha den med deg.

| | |
|---|--|
| <p>Informasjon til pasienter om OLUMIANT (baricitinib)</p> <p>Dette dokumentet inneholder viktig informasjon du bør være oppmerksom på før og under behandling med Olumiant.</p> <p>Ha denne informasjonen med deg og vis den til helsepersonell involvert i behandlingen din.</p> <p>Ditt navn:</p> <hr/> <p>Legens navn (forskriver av Olumiant):</p> <hr/> <p>Legens telefonnummer:</p> <hr/> | <p><u>Graviditet:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ta ikke Olumiant dersom du er gravid eller tror du kan være gravid• Bruk sikker prevensjon mens du tar Olumiant (og i 1 uke etterpå hvis du avbryter behandlingen)• Fortell lege umiddelbart dersom du blir (eller ønsker å bli) gravid <p><u>Infeksjoner:</u></p> <p>Olumiant kan gjøre en eksisterende infeksjon verre eller øke risikoen for at du får en ny infeksjon, eller øke risikoen for reaktivering av virusinfeksjon. Informer lege umiddelbart dersom du får symptomer på infeksjon, slik som:</p> <ul style="list-style-type: none">• Feber, sår, mer enn vanlig tretthetsfølelse eller tannproblemer.• Hoste som ikke går bort, nattesvette og vekttap. Dette kan være symptomer på tuberkulose (en infeksjonssykdom i lungene).• Smertefullt hudutslett med blemmer. Dette kan være tegn på herpes zoster infeksjon. <p><u>Fettinnhold i blodet:</u></p> <p>Legen kan måle nivåer av fett i blodet ditt, slik som kolesterol, når du bruker Olumiant.</p> <p><u>Blodpropp:</u></p> <p>Olumiant kan forårsake en tilstand hvor en blodpropp dannes i benet ditt og kan fraktes til lungene dine. Informer lege umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hevelse eller smerte i ett ben |
|---|--|

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Varme eller rødhet i ett ben• Uventet kortpustethet• Hurtig pust• Smerter i brystet |
|--|--|