

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olumiant 2 mg filmdragerade tabletter
Olumiant 4 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Olumiant 2 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 2 mg baricitinib.

Olumiant 4 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 4 mg baricitinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Olumiant 2 mg filmdragerade tabletter

Ljusrosa, avlånga tabletter 9,0 x 7,5 mm, märkta med "Lilly" på den ena sidan och "2" på den andra.

Olumiant 4 mg filmdragerade tabletter

Rosa, runda tabletter 8,5 mm, märkta med "Lilly" på den ena sidan och "4" på den andra.

Tabletterna har en fördjupning på vardera sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Olumiant är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Olumiant kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

Atopisk dermatit

Olumiant är avsett för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna vilka är aktuella för systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av de sjukdomar för vilka Olumiant är avsett.

Dosering

Reumatoid artrit

Rekommenderad dos av Olumiant är 4 mg en gång dagligen. En dos om 2 mg en gång dagligen är lämpligt för patienter ≥ 75 år och kan vara lämpligt för patienter med kroniska eller recidiverande infektioner i anamnesen. En dos om 2 mg en gång dagligen kan även övervägas till patienter som har uppnått kontinuerlig sjukdomskontroll med 4 mg en gång dagligen och för vilka nedtrappning är lämpligt (se avsnitt 5.1).

Atopisk dermatit

Rekommenderad dos av Olumiant är 4 mg en gång dagligen. En dos om 2 mg en gång dagligen är lämpligt för patienter ≥ 75 år och kan vara lämpligt för patienter med kroniska eller recidiverande infektioner i anamnesen. En dos om 2 mg en gång dagligen kan även övervägas till patienter som har uppnått kontinuerlig sjukdomskontroll med 4 mg en gång dagligen och för vilka nedtrappning är lämpligt (se avsnitt 5.1).

Olumiant kan användas med eller utan topikala kortikosteroider. Effekten av Olumiant kan förstärkas om det ges tillsammans med topikala kortikosteroider (se avsnitt 5.1). Topikala kalcineurinhämmare kan användas men ska reserveras för känsliga områden som ansikte, hals, intertriginösa och genitala områden.

Utsättning av behandlingen ska övervägas om patienten inte visar några tecken på terapeutisk nytta efter 8 veckors behandling.

Behandlingsinsättning

Behandling ska inte sättas in till patienter med ett absolut lymfocytantal (ALC) under $0,5 \times 10^9$ celler/l, ett absolut neutrofilantal (ANC) under 1×10^9 celler/l, eller ett hemoglobinvärde under 80 g/l. Behandling kan sättas in när värdena åter ligger över dessa gränser (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen till patienter med kreatininclearance mellan 30 och 60 ml/min. Olumiant rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Olumiant rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administrering samtidigt med OAT3-hämmare

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen till patienter som tar läkemedel som är starka hämmare av organisk anjontransportör 3 (OAT3), t.ex. probenecid (se avsnitt 4.5).

Äldre

Den kliniska erfarenheten vid användning till patienter ≥ 75 år är mycket begränsad och till dessa patienter är en startdos på 2 mg lämplig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Olumiant för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Olumiant ska tas en gång dagligen med eller utan mat och kan tas när som helst under dygnet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Infektioner

Baricitinib förknippas med högre infektionsfrekvens, t.ex. övre luftvägsinfektioner, än placebo (se avsnitt 4.8). I kliniska studier av behandlingsnaiva patienter med reumatoid artrit resulterade kombination med metotrexat i högre infektionsfrekvens än då baricitinib gavs som monoterapi.

Risker och nytta med behandling med Olumiant ska övervägas noga innan behandling sätts in till patienter med pågående, kroniska eller recidiverande infektioner (se avsnitt 4.2). I händelse av en infektion ska patienten övervakas noga och behandlingen med Olumiant ska avbrytas tillfälligt om patienten inte svarar på rutinbehandling. Olumiant ska inte sättas in igen förrän infektionen avklingat.

Tuberkulos

Patienterna ska genomgå tuberkulostest innan behandling med Olumiant påbörjas. Olumiant ska inte ges till patienter med aktiv tuberkulos (TB). Behandling mot TB ska övervägas innan Olumiant sätts in till patienter med tidigare obehandlad latent TB.

Hematologiska avvikelser

Absolut neutrofilantal (ANC) på $<1 \times 10^9$ celler/l och absolut lymfocytantal (ALC) på $<0,5 \times 10^9$ celler/l rapporterades hos färre än 1 % av patienterna i kliniska prövningar. Hemoglobin <80 g/l rapporterades hos färre än 1 % av patienterna i kliniska prövningar av reumatoid artrit.

Behandling ska inte sättas in, eller ska avbrytas temporärt, hos patienter med ANC $<1 \times 10^9$ celler/l, ALC $<0,5 \times 10^9$ celler/l eller hemoglobin <80 g/l vid rutinmässiga kontroller (se avsnitt 4.2).

Risken för lymfocytos är förhöjd hos äldre patienter med reumatoid artrit. Sällsynta fall av lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats.

Virusreakivering

Virusreakivering, bland annat reaktivering av herpesvirus (t.ex. herpes zoster, herpes simplex) har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). I studier av patienter med reumatoid artrit rapporterades herpes zoster oftare hos patienter ≥ 65 år som tidigare behandlats med både biologiska läkemedel och konventionella DMARD. Om en patient får herpes zoster ska Olumiantbehandlingen sättas ut tillfälligt tills sjukdomsepisoden klingat av.

Screening för virushepatit ska utföras i enlighet med kliniska riktlinjer innan behandling med Olumiant påbörjas. Patienter med tecken på aktiv hepatit B- eller C-infektion exkluderades från kliniska prövningar. Patienter som var positiva för hepatit C-antikroppar men negativa för RNA från hepatit C-virus fick delta. Även patienter med hepatit B-ytantikroppar och hepatit B-kärnantikroppar, men utan hepatit B-ytantigen, fick delta. Dessa patienter ska övervakas avseende förekomst av hepatit B virus-DNA (HBV-DNA). Om HBV-DNA upptäcks ska leverspecialist konsulteras för att avgöra om behandlingen behöver avbrytas.

Vaccination

Data saknas avseende vaccinationssvaret vid användning av levande vacciner till patienter som får baricitinib. Användning av levande, attenuerade vacciner under eller omedelbart före behandling med Olumiant rekommenderas inte. Innan Olumiant sätts in, rekommenderas att alla patienter är vaccinerade i enlighet med gällande riktlinjer för allmän vaccination.

Lipider

Dosberoende förhöjda blodlipider rapporterades hos patienter som behandlades med baricitinib vid jämförelse med placebo (se avsnitt 4.8). Efter statinbehandling sjönk de förhöjda LDL-kolesterolvärdena till samma värden som före behandling. Lipidparametrar ska analyseras omkring 12 veckor efter insättningen av Olumiant. Därefter ska patienterna behandlas enligt internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi. Effekten av de förhöjda lipidvärdena på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har inte fastställts.

Förhöjda levertransaminaser

Dosberoende förhöjning av alanintransaminas- (ALAT) och aspartattransaminas (ASAT) aktivitet i blod rapporterades hos patienter som behandlades med baricitinib jämfört med placebo (se avsnitt 4.8). Förhöjningar i ALAT och ASAT till ≥ 5 och ≥ 10 gånger det övre normalvärdet (ULN) rapporterades hos färre än 1 % av patienterna i kliniska prövningar. I kliniska studier av behandlingsnaiva patienter med reumatoid artrit resulterade kombination med metotrexat i en ökad frekvens av förhöjda levertransaminaser jämfört med då baricitinib gavs som monoterapi (se avsnitt 4.8).

Om förhöjda ALAT- eller ASAT-värden noteras under rutinundersökningar och en läkemedelsinducerad leverskada misstänks ska Olumiant avbrytas tillfälligt tills diagnosen kan uteslutas.

Malignitet

Risken för maligniteter, som t.ex. lymfom, är förhöjd hos patienter med reumatoid artrit. Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter, t.ex. lymfom. Kliniska data är otillräckliga för bedömning av den potentiella incidensen av maligniteter efter exponering för baricitinib. Undersökningar av långtidssäkerheten pågår.

Venös tromboembolism

Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) har rapporterats hos patienter som får baricitinib. Olumiant ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för DVT/PE, såsom hög ålder, fetma, medicinsk historia av DVT/PE eller kirurgi och immobilisering. Om kliniska tecken på

DVT/PE inträffar, bör Olumiant-behandlingen avbrytas och patienterna omedelbart utvärderas, och lämplig behandling sätts in.

Laboratoriekontroller

Tabell 1. Laboratorieparametrar och riktlinjer för kontroller

Laboratorieparameter	Åtgärd	Riktlinje för kontroller
Lipidparametrar	Patienterna ska behandlas i enlighet med internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi	12 veckor efter insatt behandling och därefter i enlighet med internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi
Absolut neutrofilantal (ANC)	Behandlingen ska avbrytas om ANC är $<1 \times 10^9$ celler/l och kan återupptas när ANC åter stigit över detta värde	Innan behandling sätts in och därefter enligt rutinmässiga kontroller
Absolut lymfocytantal (ALC)	Behandlingen ska avbrytas om ALC är $<0,5 \times 10^9$ celler/l och kan återupptas när ALC åter stigit över detta värde	
Hemoglobin (Hb)	Behandlingen ska avbrytas om Hb är <80 g/l och kan återupptas när Hb åter stigit över detta värde	
Levertransaminaser	Behandlingen ska avbrytas tillfälligt vid misstanke om läkemedels-inducerad leverskada	

Immunsuppressiva läkemedel

Kombination med biologiska DMARD, biologiska immunmodulerare eller andra januskinashämmare (JAK-hämmare) rekommenderas inte eftersom en risk för additiv immunsuppression inte kan uteslutas.

När det gäller reumatoid artrit finns det endast begränsade data om användning av baricitinib tillsammans med potenta immunsuppressiva läkemedel (t.ex. azatioprin, takrolimus, ciklosporin), varför försiktighet ska iaktas när dessa kombinationer används (se avsnitt 4.5).

När det gäller atopisk dermatit har kombinationen med ciklosporin eller andra potenta immunsuppressiva läkemedel inte studerats och rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet

Efter marknadsföring har fall av överkänslighet i samband med baricitinibbehandling rapporterats. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar, ska baricitinib utsättas omedelbart.

Divertikulit

Divertikulit och gastrointestinal perforation har rapporterats i kliniska prövningar och från källor efter godkännandet för försäljning. Baricitinib ska användas med försiktighet till patienter med divertikelsjukdom, särskilt till patienter som samtidigt långtidsbehandlas med läkemedel som medför ökad risk för divertikulit såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kortikosteroider och opioider. Patienter med nydebuterade tecken och symtom från buken ska utredas omedelbart för tidig upptäckt av divertikulit eller gastrointestinal perforation.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Immunsuppressiva läkemedel

Kombinationer med biologiska DMARD, biologiska immunmodulerare eller andra JAK-hämmare har inte studerats. När det gäller reumatoid artrit var användning av baricitinib tillsammans med potenta immunsuppressiva läkemedel som azatioprin, takrolimus eller ciklosporin begränsad i kliniska studier av baricitinib. En risk för additiv immunsuppression kan inte uteslutas. När det gäller atopisk dermatit har kombination med ciklosporin eller andra potenta immunsuppressiva läkemedel inte studerats och rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Andra läkemedels potential att påverka farmakokinetiken hos baricitinib

Transportörer

In vitro, är baricitinib substrat för organisk anjontransportör (OAT)3, P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistensprotein (BCRP) och ”multidrug and toxin extrusion protein” (MATE)2-K. I en klinisk farmakologistudie resulterade samtidig administrering av probenecid (en potent OAT3-hämmare) i ungefär en fördubbling av $AUC_{(0-\infty)}$, men ingen förändring av t_{max} eller C_{max} för baricitinib. Den rekommenderade dosen för patienter som tar potenta OAT3-hämmare, t.ex. probenecid, är därför 2 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Inga kliniska farmakologistudier har utförts med OAT3-hämmare med lägre hämningspotential. Prodrugen leflunomid omvandlas snabbt till teriflunomid som är en svag OAT3-hämmare och därför kan leda till ökad baricitinibexponering. Eftersom särskilda interaktionsstudier inte har utförts, bör baricitinib användas med försiktighet när leflunomid eller teriflunomid ges samtidigt. Samtidig användning av OAT3-hämmarna ibuprofen och diklofenak kan leda till ökad exponering av baricitinib, men deras OAT3-hämmande potential är dock svagare jämfört med probenecid och därför förväntas ingen kliniskt relevant interaktion. Samtidig administrering av baricitinib och ciklosporin (P-gp/BCRP-hämmare) eller metotrexat (substrat för flera transportörer såsom OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 och MRP4) gav inte några kliniskt betydelsefulla effekter på baricitinibexponeringen.

Cytokrom P450-enzym

In vitro, är baricitinib substrat till cytokrom P450-enzymet (CYP)3A4 även om mindre än 10 % av dosen metaboliseras genom oxidering. I kliniska farmakologistudier resulterade samtidig administrering av baricitinib och ketokonazol (stark CYP3A-hämmare) inte i någon kliniskt betydelsefull effekt på baricitinibs farmakokinetik. Samtidig administrering av baricitinib och flukonazol (en måttlig CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-hämmare) eller rifampicin (en stark CYP3A-inducerare) gav inte några kliniskt betydelsefulla förändringar av baricitinibexponeringen.

Läkemedel som förändrar gastriskt pH

Förhöjt gastriskt pH av omeprazol hade inte någon kliniskt signifikant effekt på baricitinibexponeringen.

Baricitinibs potential att påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel

Transportörer

In vitro är baricitinib ingen hämmare av OAT1, OAT2, OAT3, organisk katjontransportör (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 och MATE2-K vid kliniskt relevanta koncentrationer. Baricitinib kan vara en kliniskt relevant hämmare av OCT1, men det finns för närvarande inga kända selektiva OCT1-substrat där kliniskt signifikanta interaktioner kan förutsägas. I kliniska farmakologistudier sågs inga kliniskt betydelsefulla effekter när baricitinib administrerades samtidigt med digoxin (P-gp-substrat) eller metotrexat (substrat till ett flertal transportörer).

Cytokrom P450-enzym

I kliniska farmakologistudier orsakade samtidig administrering av baricitinib och CYP3A-substraten simvastatin, etinylöstradiol och levonorgestrel inte några kliniskt betydelsefulla förändringar i farmakokinetiken för dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

JAK/STAT-systemet har visat sig vara involverat i celladhesion och cellpolaritet som kan påverka den tidiga embryonala utvecklingen. Det finns inga adekvata data från användning av baricitinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baricitinib var teratogent hos råtta och kanin. Djurstudier tyder på att baricitinib kan ha negativa effekter på skelettets utveckling *in utero* vid högre doser.

Olumiant är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under och i minst 1 vecka efter avslutad behandling. Om en patient blir gravid medan hon tar Olumiant ska föräldrarna informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om baricitinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från baricitinib utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas och Olumiant ska inte användas under amning. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Olumiant efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier tyder på att behandling med baricitinib kan minska fertiliteten hos honor, under behandlingstiden, men ingen effekt sågs på spermatogenesisen hos hanar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Olumiant har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I placebokontrollerade kliniska prövningar av reumatoid artrit, som varade i upp till 16 veckor, var de biverkningar som oftast rapporterades och uppträdde hos ≥ 2 % av patienterna som behandlades med Olumiant som monoterapi eller i kombination med konventionella syntetiska DMARD förhöjt LDL-kolesterol (33,6 %), övre luftvägsinfektion (14,7 %) och huvudvärk (3,8 %). Infektioner som rapporterats med Olumiant-behandling inkluderade herpes zoster (1,4 %).

I placebokontrollerade kliniska prövningar av atopisk dermatit, som varade i upp till 16 veckor, var de biverkningar som oftast rapporterades och uppträdde hos ≥ 2 % av patienterna som behandlades med Olumiant som monoterapi eller i kombination med topikala kortikosteroider liknande hos de som observerades för reumatoid artrit, förutom för förhöjt LDL-kolesterol (13,2 %) och herpes simplex (6,1 %). Frekvensen av herpes zoster var väldigt sällsynt hos patienter med atopisk dermatit vilka behandlades med baricitinib i kliniska prövningar.

Tabell över biverkningar

Reumatoid artrit

Totalt behandlades 3 770 patienter med Olumiant i kliniska studier av reumatoid artrit, motsvarande en exponering på 10 127 patientår. Av dessa exponerades 2 960 patienter med reumatoid artrit för Olumiant i minst ett år.

Sju placebokontrollerade studier slogs samman (1 142 patienter fick 4 mg en gång dagligen och 1 215 patienter fick placebo) för utvärdering av Olumiants säkerhet i jämförelse med placebo i upp till 16 veckor efter behandlingsstarten.

Atopisk dermatit

Totalt behandlades 2 531 patienter med Olumiant i kliniska studier av atopisk dermatit, motsvarande en exponering på totalt 2 247 patientår. Av dessa exponerades 1 106 patienter med atopisk dermatit för Olumiant i minst ett år.

Fem placebokontrollerade studier slogs samman (489 patienter fick 4 mg en gång dagligen och 743 patienter fick placebo) för utvärdering av Olumiants säkerhet i jämförelse med placebo i upp till 16 veckor efter behandlingsstarten.

Tabell 2. Biverkningar

Frekvensgrupper: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta $< 1/10\ 000$). Frekvenserna i tabell 2 baseras på sammanslagna data för båda indikationerna, reumatoid artrit och atopisk dermatit, om inget annat anges. Om det finns betydande skillnad i frekvensen för den ena indikationen anges detta i fotnoter under tabellen.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenterit Urinvägsinfektion Lunginflammation ^d	
Blodet och lymfsystemet		Trombocytos >600 x 10 ⁹ celler/l ^{ad}	Neutropeni <1 x 10 ⁹ celler/l ^a
Metabolism och nutrition	Hyperkolesterolemi ^a		Hypertriglyceridemi ^a
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Magtarmkanalen		Illamående ^d Buksmärta	Divertikulit
Lever och gallvägar		Förhöjt ALAT ≥ 3 x ULN ^{a,d}	Förhöjt ASAT ≥ 3 x ULN ^a
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Akne ^c	
Immunsystemet			Ansiktssvullnad Urtikaria
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli
Blodkärl			Djup ventrombos
Undersökningar		Förhöjt kreatinfosfokinas >5 x ULN ^{a,c}	Viktökning

^a Inkluderar förändringar upptäckta vid laboratorietester (se text nedan).

^b Frekvensen för herpes zoster baseras på kliniska prövningar av reumatoid artrit.

^c Frekvensen för akne och förhöjt kreatinfosfokinase >5 x ULN baseras på sammanslagna data från de kliniska prövningarna av reumatoid artrit och atopisk dermatit. Hos patienter som behandlades med baricitinib i prövningarna av reumatoid artrit var dessa händelser mindre vanliga.

^d Frekvensen för pneumoni, trombocytos >600 x 10⁹ celler/l, illamående och ALAT ≥3 x ULN baseras på sammanslagna data från de kliniska prövningarna av reumatoid artrit och atopisk dermatit. Hos patienter som behandlades med baricitinib i de kliniska prövningarna av atopisk dermatit var dessa händelser mindre vanliga.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gastrointestinala besvär

I kliniska studier av behandlingsnaiva patienter med reumatoid artrit var frekvensen för illamående, under 52 veckor, större vid kombinationsbehandling med metotrexat och Olumiant (9,3 %) än för enbart metotrexat (6,2 %) eller enbart Olumiant (4,4 %). Illamående var vanligast under de första två behandlingsveckorna. I studier av atopisk dermatit, som varade i upp till 16 veckor, var frekvensen för illamående vid Olumiantbehandling 0,8 %.

I kontrollerade studier av reumatoid artrit, som varade i upp till 16 veckor, förekom buksmärta hos 2,1 % av patienterna som behandlades med Olumiant 4 mg och hos 1,4 % av patienterna som fick placebo. I studier av atopisk dermatit, var frekvensen av buksmärta likande. Biverkningarna var oftast lindriga och övergående, åtföljdes inte av infektiösa eller inflammatoriska gastrointestinala störningar och ledde inte till behandlingsuppehåll.

Infektioner

Reumatoid artrit

I kontrollerade studier som pågick i upp till 16 veckor var den totala infektionsincidensen (andelen patienter med ≥1 händelse per 100 patientårs exponering) 101 i Olumiantgruppen och 83 i placebogruppen. De flesta infektionerna var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. I studier upp till 16 veckor som omfattade båda doserna rapporterades infektioner hos 31,9 % i 4 mg-gruppen, 28,8 % i 2 mg-gruppen och 24,1 % i placebogruppen. Infektionsrelaterade biverkningar rapporterades för Olumiant respektive placebo var övre luftvägsinfektion (14,7 % respektive 11,7 %), urinvägsinfektion (3,4 % respektive 2,7 %), gastroenterit (1,6 % respektive 0,8 %), herpes simplex (1,8 % respektive 0,7 %) och herpes zoster (1,4 % respektive 0,4 %). Hos behandlingsnaiva patienter var frekvensen av övre luftvägsinfektion, under 52 veckor, större vid kombinationsbehandling med metotrexat och Olumiant (26,0 %) än för enbart metotrexat (22,9 %) eller enbart Olumiant (22,0 %). Frekvensen av allvarliga infektioner med Olumiant (1,1 %) motsvarade den med placebo (1,2 %). De vanligaste allvarliga infektionerna med Olumiant var herpes zoster och cellulit. Frekvensen av allvarliga infektioner var oförändrad under långtidsexponering. Den totala incidensen av allvarliga infektioner i det kliniska prövningsprogrammet var 3,2 per 100 patientår.

Atopisk dermatit

I kontrollerade studier, som pågick i upp till 16 veckor, var den totala infektionsincidensen (andelen patienter med ≥1 händelse per 100 patientårs exponering) 155 i gruppen som fick Olumiant 4 mg jämfört med 118 i placebogruppen. De flesta infektionerna var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Infektioner rapporterades fram till vecka 16 hos 31,5 % av patienterna i 4 mg-gruppen, 29,8 % i 2 mg-gruppen och 24,2 % i placebogruppen. Procentandelen patienter med infektionsrelaterade biverkningar för Olumiant 4 mg respektive placebo var övre luftvägsinfektion (17,5 % respektive 14,1 %), urinvägsinfektion (2,0 % respektive 0,8 %), gastroenterit (1,2 % respektive 0,5 %), herpes simplex (6,1 % respektive 2,7 %), herpes zoster (0 % respektive 0,3 %) och pneumoni (0 % respektive 0,1 %). I kliniska studier av atopisk dermatit var infektionsfrekvensen generellt liknande som hos patienter med reumatoid artrit, undantaget pneumoni som var mindre vanligt och herpes zoster som var mycket sällsynt. Det förekom färre hudinfektioner som krävde antibiotikabehandling med Olumiant 4 mg (3,4 %) än med placebo (4,4 %). Procentandelen patienter med allvarliga infektioner var densamma

för Olumiant 4 mg och placebo (0,6 %). Den totala incidensen av allvarliga infektioner med baricitinib i det kliniska prövningsprogrammet för atopisk dermatit var 2,1 per 100 patientår.

Förhöjda levertransaminaser

I kontrollerade studier av reumatoid artrit, i upp till 16 veckor, sågs förhöjt alanintransaminas (ALAT) och aspartattransferas (ASAT) på ≥ 3 gånger det övre normalvärdet (ULN) hos 1,4 % och 0,8 % av patienterna som fick Olumiant, jämfört med hos 1,0 % och 0,8 % av patienterna som fick placebo.

Hos behandlingsnaiva patienter resulterade kombination av Olumiant och potentiellt levertoxiska läkemedel, t.ex. metotrexat, i en ökad frekvens av förhöjda värden. I upp till 52 veckor var frekvensen av förhöjda ALAT och ASAT på ≥ 3 gånger ULN större för kombinationsbehandling med metotrexat och Olumiant (7,5 % och 3,8 %) än för enbart metotrexat (2,9 % och 0,5 %) eller enbart Olumiant (1,9 % och 1,3 %).

I kontrollerade studier av atopisk dermatit, som varade i upp till 16 veckor, var förhöjt ALAT och ASAT på ≥ 3 x ULN mindre vanligt och förekom hos 0,2 % respektive 0,5 % av patienterna som behandlades med Olumiant 4 mg och hos 0,8 % respektive 0,8 % av patienterna som fick placebo. För båda indikationerna rapporterades även dosberoende förhöjning av ALAT- och ASAT-aktivitet i blod, i studier som sträckte sig längre än 16 veckor.

De flesta fallen av förhöjda levertransaminaser var asymtomatiska och övergående. Mönstret och incidensen för förhöjda ALAT-/ASAT-värden var oförändrat över tid, även i den långsiktiga förlängningsstudien.

Förhöjda lipidvärden

I kliniska studier av reumatoid artrit, sågs samband mellan baricitinib-behandling och dosberoende öknings av lipidparametrarna totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Kvoten LDL/HDL-kolesterol förändrades inte. De förhöjda värdena observerades efter 12 veckor och kvarstod därefter vid ett högre värde än vid baslinjen, även under den långsiktiga förlängningsstudien.

I studier som omfattade båda doserna sågs ett dossamband för förhöjt totalt kolesterol på $\geq 5,17$ mmol/l, som rapporterades hos 48,8 % i 4 mg-gruppen, 34,7 % i 2 mg-gruppen och 17,8 % av patienterna i placebogruppen, i upp till 16 veckor.

Efter statinbehandling sjönk de förhöjda LDL-kolesterolvärdena till samma värden som före behandling.

I kliniska studier av atopisk dermatit såg samband mellan baricitinibbehandling och öknings av lipidparametrarna totalt kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. De förhöjda värdena observerades efter 12 veckor och genomsnittligt totalt kolesterol och LDL-kolesterol ökade till och med vecka 52. Kvoten LDL/HDL-kolesterol ökade inte. Inget dossamband observerades i

kontrollerade studier som varade i upp till 16 veckor för totalt kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Man såg ingen ökning av triglyceridvärdet.

I kontrollerade studier som varade i upp till 16 veckor sågs följande frekvenser för Olumiant 4 mg respektive placebo:

- Förhöjt totalt kolesterol $\geq 5,17$ mmol/l:
 - Reumatoid artrit: 49,1 % respektive 15,8 %
 - Atopisk dermatit: 20,7 % respektive 10,0 %
- Förhöjt LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/l:
 - Reumatoid artrit: 33,6 % respektive 10,3 %
 - Atopisk dermatit: 13,2 % respektive 6,3 %
- Förhöjt HDL-kolesterol $\geq 1,55$ mmol/l:
 - Reumatoid artrit: 42,7 % respektive 13,8 %
 - Atopisk dermatit: 25,3 % respektive 14,7 %
- Förhöjda triglycerider $\geq 5,65$ mmol/L:
 - Reumatoid artrit: 0,4 % respektive 0,5 %
 - Atopisk dermatit: 0,7 % respektive 0,8 %

Kreatinfosfokinas (CPK)

I kontrollerade studier av reumatoid artrit som varade i upp till 16 veckor var förhöjda CPK-värden mindre vanliga. Signifikanta ökning (>5 gånger ULN) inträffade hos 0,8 % av patienterna som fick Olumiant och 0,3 % av patienterna som fick placebo. Ett dossamband observerades för förhöjt CPK-värde på ≥ 5 gånger ULN, som rapporterades hos 1,5 % i 4 mg-gruppen, 0,8 % i 2 mg-gruppen och 0,6 % i placebogruppen. I kontrollerade studier av atopisk dermatit, som varade i upp till 16 veckor, var förhöjda CPK-värden vanliga och rapporterades hos 3,3 % av patienterna i Olumiant 4 mg-gruppen, 2,5 % i Olumiant 2 mg-gruppen och 1,9 % i placebogruppen. För samtliga indikationer var de flesta ökningarna övergående och krävde inte behandlingsavbrott.

Inga bekräftade fall av rabdomyolys sågs i kliniska prövningar av reumatoid artrit och atopisk dermatit. De förhöjda CPK-värdena observerades efter 4 veckor och kvarstod därefter vid ett högre värde än vid baslinjen, även under den långsiktiga förlängningsstudien.

Neutropeni

I kontrollerade studier av reumatoid artrit och atopisk dermatit, som pågick i upp till 16 veckor, sågs sänkt neutrofilantal till under 1×10^9 celler/l hos 0,2 % av patienterna som fick Olumiant och 0 % av patienterna som fick placebo. Det fanns inget klart samband mellan det sänkta neutrofilantalet och förekomsten av allvarliga infektioner. I kliniska studier avbröts emellertid behandlingen vid ANC-värden på $< 1 \times 10^9$ celler/l. Mönstret och incidensen för det sänkta neutrofilantalet kvarstod oförändrat på ett lägre värde än vid baslinjen över tid, även under den långsiktiga förlängningsstudien.

Trombocytos

I kontrollerade studier av reumatoid artrit, som pågick i upp till 16 veckor, sågs förhöjda trombocytal som översteg 600×10^9 celler/l hos 2,0 % av patienterna som fick Olumiant 4 mg och 1,1 % av patienterna som fick placebo. I kontrollerade studier av atopisk dermatit, som pågick i upp till 16 veckor, sågs förhöjda trombocytal som översteg 600×10^9 celler/l hos 0,6 % av patienterna som fick Olumiant 4 mg och 0 % av patienterna som fick placebo. Frekvensen trombocytos vid atopisk dermatit var mindre vanlig och lägre än hos patienter med reumatoid artrit.

Inget samband sågs mellan ökat trombocytal och trombotiska biverkningar. Mönstret och incidensen för det förhöjda trombocyttalet kvarstod oförändrat på ett högre värde än vid baslinjen över tid, även under den långsiktiga förlängningsstudien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Engångsdoser på upp till 40 mg och multipla doser på upp till 20 mg dagligen i 10 dagar har administrerats i kliniska prövningar utan dosbegränsande toxicitet. Biverkningarna var jämförbara med dem som ses vid lägre doser och inga specifika toxiska effekter identifierades. Farmakokinetiska data för en singeldos om 40 mg given till friska försökspersoner tyder på att över 90 % av den administrerade dosen kan förväntas vara eliminerad inom 24 timmar. I händelse av överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken och symtom på biverkningar. Patienter som får biverkningar ska behandlas på lämpligt sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA37

Verkningsmekanism

Baricitinib är en selektiv och reversibel hämmare av januskinaserna JAK1 och JAK2. I enstaka enzymanalyser hämmade baricitinib aktiviteten hos JAK1, JAK2, tyrosinkinasa 2 och JAK3 med IC₅₀-värden på 5,9; 5,7; 53 respektive >400 nM.

Januskinaser (JAK) är enzymer som omvandlar intracellulära signaler från cellytereceptorer hos ett antal cytokiner och tillväxtfaktorer som medverkar vid hematopoies, inflammation och immunfunktion. I den intracellulära signalvägen fosforylerar och aktiverar JAK signalomvandlare och transkriptionsaktiverare (STAT), vilket aktiverar genuttrycket i cellen. Baricitinib förändrar dessa signalvägar genom att partiellt hämma den enzymatiska aktiviteten hos JAK1 och JAK2 och minskar därmed fosforylering och aktivering av STAT.

Farmakodynamisk effekt

Hämning av IL-6-inducerad STAT3-fosforylering

Administrering av baricitinib resulterade i en dosberoende hämning av IL-6-inducerad STAT3-fosforylering i helblod från friska försökspersoner. Maximal hämning observerades 2 timmar efter administreringen. Efter 24 timmar låg värdena åter nära baslinjevärdena.

Immunoglobuliner

Genomsnittliga IgG-, IgM- och IgA-värden hade sjunkit 12 veckor efter påbörjad administrering av Olumiant och kvarstod på en lägre nivå än baslinjenivån i minst 104 veckor. För de flesta patienterna låg de förändrade immunoglobulinvärdena inom normalt referensintervall.

Lymfocyter

Genomsnittligt absolut lymfocytantal hade ökat 1 vecka efter behandlingsstarten med Olumiant, gått tillbaka till baslinjevärdet vecka 24 och var sedan stabilt i minst 104 veckor. För de flesta patienterna låg de förändrade lymfocytvärdena inom normalt referensintervall.

C-reaktivt protein (CRP)

Hos patienter med reumatoid artrit sågs sänkt CRP-värde i serum redan 1 vecka efter behandlingsstarten med Olumiant och kvarstod under hela behandlingstiden.

Kreatinin

Vid reumatoid artrit inducerade baricitinib en genomsnittlig ökning av serumkreatininvärdena på 3,8 µmol/l efter två veckors behandling vid jämförelse med placebo. Värdena kvarstod på samma nivå i upp till 104 veckors behandling. Detta kan bero på en hämmande effekt av baricitinib på kreatininutsöndringen i njurtubuli. Följaktligen kan beräkningar av glomerulär filtrationshastighet baserat på serumkreatinin var något reducerad, utan att det föreligger någon reell försämring av njurfunktionen eller några biverkningar på njurarna. Liknande observation gjordes även vid atopisk dermatit. Vid atopisk dermatit var baricitinib associerat med en minskning av cystatin C (som även

används för att beräkna glomerulär filtrationshastighet) på 0,1 mg/l vid vecka 4, utan att någon ytterligare sänkning noterades fram till vecka 16.

In vitro-modeller av hud

I en *in vitro*-modell av mänsklig hud som behandlades med proinflammatoriska cytokiner (dvs. IL-4, IL-13, IL-31) minskade baricitinib uttrycket av pSTAT3 i epidermala keratinocyter och ökade uttrycket av filaggrin, ett protein som har betydelse för hudens barriärfunktion och patogenesen för atopisk dermatit.

Vaccinstudie

Baricitinibs påverkan på humoral respons mot icke levande vacciner utvärderades hos 106 RA-patienter under stabil behandling med baricitinib 2 eller 4 mg, som fick inaktiverat pneumokock- eller tetanusvaccin. Majoriteten av dessa patienter (n = 94) behandlades samtidigt med metotrexat. För den totala populationen resulterade pneumokockvaccineringen i ett tillfredsställande IgG-immunsvar hos 68,0% (95% CI: 58,4%, 76,2%) av patienterna. Hos 43,1% (95% CI: 34,0%, 52,8%) av patienterna uppnåddes ett tillfredsställande IgG-immunsvar mot tetanusvaccination.

Klinisk effekt

Reumatoid artrit

Effekt och säkerhet för Olumiant en gång dagligen har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda, multicenterstudier i fas III, på patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som klassificerats enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier (se tabell 3). I studierna deltog patienter över 18 år. Krav för att delta var minst 6 ömmande och 6 svullna leder vid baslinjen. Alla patienter som fullföljde studierna kunde sedan rekryteras till en långsiktig förlängningsstudie med upp till 4 års fortsatt behandling.

RA-BEGIN studien för MTX-naiva patienter stödjer målgruppen patienter med otillräckligt svar på eller intolerans mot andra DMARDs (avsnitt 4.1).

Tabell 3. Sammanfattning av kliniska prövningar

Studiens namn (varaktighet)	Population (antal)	Behandlingsarmar	Sammanfattning av de viktigaste resultatmåten
RA-BEGIN (52 veckor)	MTX-naiva ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: ACR20 vecka 24 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Radiografisk progression (mTSS) • Låg sjukdomsaktivitet och remission (SDAI)
RA-BEAM (52 veckor)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Alla patienter fick bakgrunds-MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: ACR20 vecka 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Radiografisk progression (mTSS) • Låg sjukdomsaktivitet och remission (SDAI) • Morgonstelhet
RA-BUILD (24 veckor)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Bakgrundsbeh. med cDMARD⁵ om på stabil cDMARD vid studiestarten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: ACR20 vecka 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Låg sjukdomsaktivitet och remission (SDAI) • Radiografisk progression (mTSS) • Morgonstelhet
RA-BEACON (24 veckor)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Bakgrundsbeh. med cDMARD⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: ACR20 vecka 12 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • Låg sjukdomsaktivitet och remission (SDAI)

Förkortningar: QD = en gång dagligen; Q2W = varannan vecka; SC = subkutan; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score

¹ Patienter som fått färre än 3 doser metotrexat (MTX); ej tidigare fått andra konventionella eller biologiska DMARD

² Patienter med otillräckligt svar på MTX (+/- andra cDMARD); ej tidigare behandlats med biologiska DMARD

³ Patient med otillräckligt svar på eller intolerans mot ≥ 1 cDMARD; ej tidigare behandlats med biologiska DMARD

⁴ Patienter med otillräckligt svar på eller intolerans mot ≥ 1 bDMARD; varav minst en TNF-hämmare

⁵ De cDMARD som oftast gavs samtidigt var metotrexat, hydroxiklorokin, leflunomid och sulfasalazin

Klinisk respons

I samtliga studier hade patienterna som behandlades med Olumiant 4 mg en gång dagligen statistiskt signifikant bättre ACR20-, ACR50- och ACR70-svar efter 12 veckor i jämförelse med placebo, metotrexat och adalimumab (se tabell 4). Tiden till effekt satte in var snabb för de olika måten, med signifikant bättre respons redan efter 1 vecka. Responsfrekvensen var kontinuerlig och varaktig, med ACR20/50/70-respons som kvarstod i minst 2 år, inräknat den långsiktiga förlängningsstudien.

Behandling med Olumiant 4 mg, enbart eller i kombination med cDMARD, ledde till signifikanta förbättringar av samtliga enskilda ACR-komponenter såsom antalet ömma och svullna leder, patientens och läkarens allmänna bedömning, HAQ-DI, bedömning av smärta och CRP, vid jämförelse med placebo eller monoterapi med metotrexat. I RA-BEAM resulterade behandling med Olumiant i signifikant förbättring enligt patientens och läkarens allmänna bedömning och av HAQ-DI, smärtbedömning och CRP vecka 12, 24 och 52, vid jämförelse med adalimumab.

I placebokontrollerade studier, där metotrexat inte krävdes, fick 501 patienter som randomiserats till baricitinib 2 mg eller 4 mg metotrexat som bakgrundsterapi och 303 fick andra konventionella DMARDs än metotrexat (ungefär hälften med metotrexat och hälften utan). Vanligaste DMARDs till dessa patienter var metotrexat (79% av patienterna), hydroxiklorokin (19%), leflunomid (11%), och

sulfasalazin (9%). Inga relevanta skillnader vad gäller effekt och säkerhet observerades i undergrupperna, som definieras av olika typer av DMARDs som användes i kombination med baricitinib.

Remission och låg sjukdomsaktivitet

En statistiskt signifikant större andel av patienterna som behandlades med Olumiant 4 mg än de som fick placebo eller metotrexat uppnådde remission, definierat som SDAI \leq 3,3 och CDAI \leq 2,8, vecka 12 och 24 (tabell 4).

I alla fyra studierna sjönk sjukdomsaktiviteten alternativt uppnåddes remission hos en signifikant högre andel av patienterna som behandlades med Olumiant 4 mg än hos dem som behandlades med placebo eller metotrexat (DAS28-ESR eller DAS28-hsCRP \leq 3,2 och DAS28-ESR eller DAS28-hsCRP $<$ 2,6) vecka 12 och 24.

Högre andel som uppnått remission vid jämförelse med placebo observerades redan vecka 4. Inräknat data från en långsiktig förlängningsstudie kvarstod remission och låg sjukdomsaktivitet i minst 2 år.

Tabell 4: Respons, remission och fysisk funktion

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

Anm.: Andelen responders vid varje tidpunkt baseras på antalet som initialt randomiserade till behandling (N). Patienter som avbröt behandlingen eller fick vid behovs-behandling ("rescue") ansågs vara icke-responders. Förkortningar: ADA = adalimumab; MTX = metotrexat; OLU = Olumiant; PBO = Placebo
 * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 jämfört med placebo (jämfört med MTX i studien RA-BEGIN)
 † p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 jämfört med adalimumab

Radiografisk respons

Effekten av Olumiant på progressionen av strukturella ledsador undersöktes med röntgen i studierna RA-BEGIN, RA-BEAM och RA-BUILD och bedömdes efter det modifierade Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter, poäng avseende erosion och poäng avseende minskad ledspringa.

Behandling med Olumiant 4 mg resulterade i en statistiskt signifikant minskad progression av strukturella ledsador (tabell 5). Analys av poäng för erosion och minskad ledspringa stämde överens

med de generella poängen. Andelen patienter utan radiografisk progression (mTSS change ≤ 0) var signifikant högre med Olumiant 4 mg än med placebo vecka 24 och vecka 52.

Tabell 5. Radiografiska förändringar

Studie	RA-BEGIN MTX-naiva patienter			RA-BEAM MTX-IR-patienter			RA-BUILD cDMARD-IR-patienter		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Modifierat Total Sharp Score, genomsnittlig förändring från baslinjen:									
Vecka 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Vecka 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Erosionspoäng, genomsnittlig förändring från baslinjen:									
Vecka 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Vecka 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Poäng för minskad ledspringa, genomsnittlig förändring från baslinjen:									
Vecka 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Vecka 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Andel patienter utan radiografisk progression^b:									
Vecka 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Vecka 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Förkortningar: ADA = adalimumab; MTX = metotrexat; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

^a Placebodata vecka 52 härledda genom linjär extrapolering

^b Ingen progression definierade som mTSS-förändring ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ jämfört med placebo (jämfört med MTX i studien RA-BEGIN)

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterat resultat

Behandling med Olumiant 4 mg, enbart eller i kombination med cDMARD, resulterade i en signifikant förbättring av den fysiska funktionen jämfört med alla jämförelsepreparaten (placebo, metotrexat, adalimumab), uppmätt som HAQ-DI vid vecka 12, 24 och 52. Andelen patienter som uppnådde kliniskt signifikant förbättring (HAQ-DI $\geq 0,30$) var också högre med Olumiant än med placebo eller metotrexat vecka 12 (tabell 4). Förbättringar sågs redan vecka 1. I studierna RA-BEGIN och RA-BEAM kvarstod förbättringarna i upp till 52 veckor.

Behandling med Olumiant 4 mg, enbart eller i kombination med cDMARD, resulterade i en signifikant förbättring av smärtan jämfört med alla jämförelsepreparaten (placebo, metotrexat, adalimumab), uppmätt med visuell analog skala 0-100 vid 12 veckor. Statistiskt signifikant förbättring av smärtan sågs redan vecka 1. I studierna RA-BEGIN och RA-BEAM kvarstod förbättringarna i upp till 52 veckor.

I RA-BEAM och RA-BUILD resulterade behandling med Olumiant 4 mg i en signifikant förbättring av den genomsnittliga varaktigheten och svårighetsgraden av morgonstelhet jämfört med placebo och adalimumab, bedömt med användning av elektroniska patientdagböcker i 12 veckor.

I samtliga studier rapporterade patienterna som behandlats med Olumiant förbättrad livskvalitet, mätt med Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score och trötthet, mätt med Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F).

Olumiant 4 mg jämfört med 2 mg

Skillnader i effekten mellan 4 mg- och 2 mg-doserna var mest märkbara i bDMARD-IR-populationen (RA-BEACON), där statistiskt signifikanta förbättringar av ACR-komponenterna antal svullna leder, antal ömmande leder och ESR kunde påvisas vecka 24 för Olumiant 4 mg vid jämförelse med placebo, men inte för Olumiant 2 mg vid jämförelse med placebo. I såväl RA-BEACON som i RA-BUILD satte effekten dessutom in snabbare och var större i grupperna som fick 4 mg än i de som fick 2 mg.

I en långsiktig förlängningsstudie randomiserades patienter från studierna RA-BEAM, RA-BUILD och RA-BEACON som uppnått långvarig låg sjukdomsaktivitet eller remission (CDAI < 10) efter minst 15 månaders behandling med Olumiant 4 mg en gång dagligen åter (dubbelblint) till att antingen

fortsätta med 4 mg en gång dagligen eller få den lägre dosen 2 mg en gång dagligen, i kvoten 1:1.

Majoriteten av patienterna upprätthöll låg sjukdomsaktivitet eller remission baserat på CDAI-poäng:

- Vecka 12: 234/251 (93 %) som fortsatt med 4 mg och 207/251 (82 %) som fått den lägre dosen 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Vecka 24: 163/191 (85 %) som fortsatt med 4 mg och 144/189 (76 %) som fått den lägre dosen 2 mg ($p \leq 0,05$)
- Vecka 48: 57/73 (78 %) som fortsatt med 4 mg och 51/86 (59 %) som fått den lägre dosen 2 mg ($p \leq 0,05$)

Majoriteten av patienterna som förlorat den låga sjukdomsaktiviteten eller remissionen efter att dosen sänkts kunde återfå dessa efter att dosen återgått till 4 mg.

Atopisk dermatit

Effekt och säkerhet för Olumiant som monoterapi eller i kombination med topikala kortikosteroider (TCS) har utvärderats i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier som varade i 16 veckor (BREEZE-AD1, -AD2 och -AD7). I studierna deltog 1 568 patienter med måttlig till svår atopisk dermatit, definierat som ≥ 3 poäng enligt prövarens allmänna bedömning (Investigator's Global Assessment (IGA)), EASI-poäng ≥ 16 (Eczema Area and Severity Index) och andel av kroppsytan (BSA) ≥ 10 %. Lämpliga patienter var över 18 år och hade tidigare haft otillräckligt svar på eller inte tolererat topikal behandling. Rescue-behandling var tillåten (antingen som topikal eller systemisk behandling), och om sådan behövdes betraktades patienten som icke-responder. Vid baslinjen i studien BREEZE-AD7 var samtliga patienter på samtidig topikal behandling med kortikosteroider, och patienterna var tillåtna att använda kalcineurinhämmare. Alla patienter som genomförde studierna kunde rekryteras till en långtidsförlängning (BREEZE AD-3) med fortsatt behandling i upp till 2 år.

BREEZE-AD4-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie där man utvärderade effekten av baricitinib i kombination med topikala kortikosteroider över 52 veckor hos 463 patienter med måttlig till svår atopisk dermatit och med tidigare behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för oral ciklosporinbehandling.

Baslinjekaraktäristika

I de placebokontrollerade fas 3-studierna (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 och -AD4), i samtliga behandlingsgrupper, var 37 % var kvinnor, 64 % var kaukasier, 31 % var asiater och 0,6 % var svarta, genomsnittsåldern var 35,6 år. I dessa studier hade 42 % till 51 % av patienterna en IGA-poäng vid baslinjen på 4 (svår atopisk dermatit), 54 % till 79 % av patienterna hade tidigare fått systemisk behandling för atopisk dermatit. Övriga värden vid baslinjen: genomsnittlig EASI-poäng låg mellan 29,6 till 33,5; genomsnittlig NRS för klåda under en vecka låg mellan 6,5 och 7,1; genomsnittlig DLQI var mellan 13,6 till 14,9 och genomsnittligt total HADS-poäng för depression och ångest var 10,9 till 12,1.

Klinisk respons

16 veckors monoterapistudierna (BREEZE-AD1 och -AD2) och TCS kombination studien (BREEZE-AD7)

En signifikant större andel av patienterna som randomiserades till baricitinib 4 mg fick en IGA-poäng på 0 eller 1 (det primära effektmåttet), EASI-75, eller en förbättring med ≥ 4 poäng på NRS för klåda jämfört med placebo vecka 16 (tabell 6). Figur 1 visar genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen av EASI (FAS)^a

En signifikant större andel av patienterna som randomiserades till baricitinib 4 mg fick snabb förbättring på NRS för klåda jämfört med placebo (under den första behandlingsveckan i BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2, och så tidigt som vecka 2 i BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Behandlingseffekten i de olika subgrupperna (vikt, ålder, kön, ras, sjukdomsaktivitet och tidigare behandling inklusive immunsuppressiva läkemedel) överensstämde med resultaten inom den generella studiepopulationen.

Tabell 6. Effektiviteten av baricitinib vecka 16 (FAS^a)

Studie	Monoterapi						TCS kombination		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlingsgrupp	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PB O	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 eller 1, % responders ^{b, c}	4,8	11,4*	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % responders ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
NRS för klåda (≥ 4 poängs förbättring), % responders ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Olumiant; PBO = Placebo,

* statistiskt signifikant jämfört med placebo utan korrigering för multiplicitet, ** statistiskt signifikant jämfört med placebo med korrigering för multiplicitet

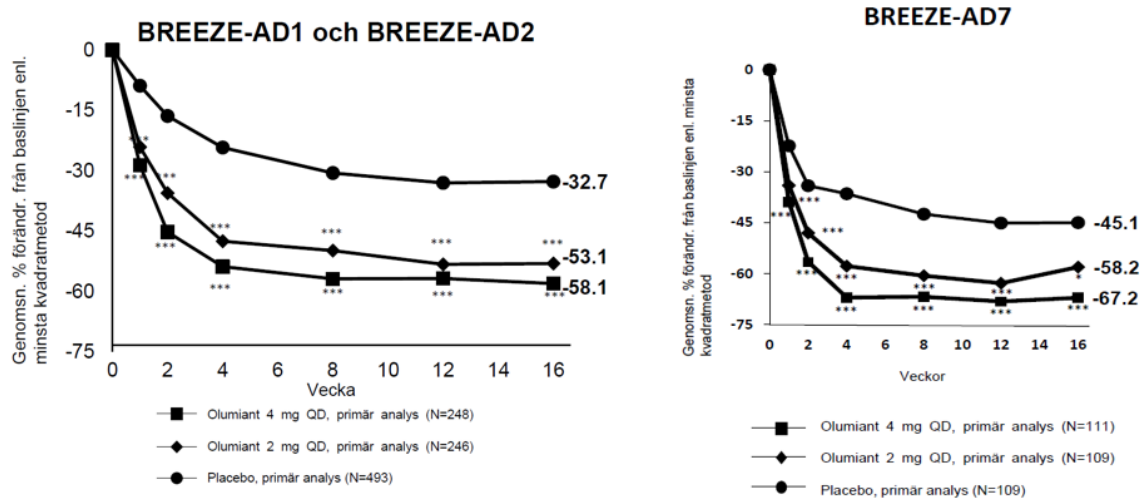
^a Fullständigt analysset (FAS) omfattar samtliga randomiserade patienter.

^b Responder definierades som en patient med IGA 0 eller 1 ("läkt" eller "nästan läkt") med en minskning på ≥ 2 poäng på en IGA-skala 0-4.

^c Icke-responder-imputation: Patienter som fick rescue-behandling eller för vilka data saknas betraktades som icke-responders.

^d Resultaten visas i undergrupper av patienter lämpliga för bedömning (patienter med NRS för klåda på ≥ 4 vid baslinjen).

Figur 1. Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen av EASI (FAS)^a



LS = minsta kvadrat; * statistiskt signifikant jämfört med placebo utan korrigering för multiplicitet, ** statistiskt signifikant jämfört med placebo med korrigering för multiplicitet

^a Fullständigt analysset (FAS) omfattar samtliga randomiserade patienter. Data insamlade efter rescue-behandling eller permanent utsättning av studieläkemedlet betraktades som saknade data.

Medelvärden enligt minsta kvadratmetoden har erhållits genom analyser av en blandad modell med upprepade mätningar (Mixed Model with Repeated Measures (MMRM)).

Fortsatt respons

För att undersöka responsen på lång sikt rekryterades 1 373 försökspersoner som behandlats med baricitinib i 16 veckor i BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) och BREEZE-AD7 (N=292) till en långtidsförlängning, BREEZE-AD3. Data finns för upp till 68 veckors total behandling för patienter som kom från BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2, och för upp till 32 veckors total

behandling för patienter som kom från BREEZE-AD7. En fortsatt behandlingsvar konstaterades hos patienter med minsta respons (IGA 0, 1 eller 2) efter startad behandling med baricitinib.

Livskvalitet/patientrapporterat resultat vid atopisk dermatit

Såväl i monoterapistudierna (BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2) som i studien med samtidig behandling med TCS (BREEZE-AD7), förbättrade baricitinib 4 mg signifikant det patientrapporterade resultatet, vilket inkluderade klåda NRS, sömn (ADSS), smärta i huden (NRS för hudsmärta) och livskvalitet (DLQI) och ångest och depression enligt HADS utan att korrigeras för multiplicitet, vid 16 veckor jämfört med placebo (se tabell 7).

Tabell 7. Livskvalitet/patientrapporterat resultat av baricitinib som monoterapi och i baricitinib i kombination med TCS vecka 16 (FAS)^a

Studie	Monoterapi						Kombination med TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlingsgrupp	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
Förändring av ADSS, punkt 2, > 2 poängs förbättring, % av responders ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Förändring av NRS för hudsmärta, medel (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)
Förändring av DLQI, medel(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)
Förändring av HADS, medel(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,

* statistiskt signifikant jämfört med placebo utan korrigerings för multiplicitet, ** statistiskt signifikant jämfört med placebo med korrigerings för multiplicitet

^a Fullständigt analysset (FAS) omfattar alla randomiserade patienter.

^b Resultaten som visas är genomsnittlig förändring enligt minsta kvadratmetoden från baslinjen (SE). Data insamlade efter rescue-behandling eller permanent utsättning av studieläkemedlet betraktades som saknade data. Medelvärden enligt minsta kvadratmetoden har erhållits genom analyser av en blandad modell med upprepade mätningar (Mixed Model with Repeated Measures (MMRM)).

^c ADSS punkt 2: Antal nattliga uppvaknanden på grund av klåda.

^d Icke-responder-imputation: Patienter som fick rescue-behandling eller för vilka data saknas betraktades som icke-responders. Resultat visas i subgrupper för patienter lämpliga för utvärdering (patienter med ADSS, punkt 2 ≥ 2 vid baslinjen).

Klinisk respons hos patienter med behandlingssvikt på, intolerans mot eller kontraindikation för ciklosporinbehandling (BREEZE-AD4)

Totalt rekryterades 463 patienter som antingen hade sviktat på behandling (n=173), inte tolererat (n=75) eller haft kontraindikation för (n=126) oralt ciklosporin. Primärt effektmått var andelen patienter som uppnått EASI-75 vecka 16. Det primära effektmåttet samt några av de viktigaste sekundära effektmåtten vecka 16 sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8: Effekten av baricitinib i kombination med TCS^a vecka 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, % responders ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 or 1, % responders ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
NRS för klåda, (> 4 poängs förbättring), % responders ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
Förändring av medelvärdet för DLQI (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo,

* statistiskt signifikant jämfört med placebo utan korrigering för multiplicitet, ** statistiskt signifikant jämfört med placebo med korrigering för multiplicitet

^a Alla patienter stod på samtidig behandling med topikala kortikosteroider och fick använda topikala kalcineurinhämmare.

^b Fullständigt analysset (FAS) omfattar alla randomiserade patienter.

^c Icke-responder-imputation: Patienter som fick rescue-behandling eller för vilka data saknas betraktades som icke-responders.

^d Data insamlade efter rescue-behandling eller permanent utsättning av studieläkemedlet betraktades som saknade data. Medelvärden enligt minsta kvadratmetoden har erhållits genom analyser av en blandad modell med upprepade mätningar (Mixed Model with Repeated Measures (MMRM)).

^e Responder definierades som en patient med IGA 0 eller 1 ("läkt" eller "nästan läkt") med en minskning på ≥ 2 poäng på en IGA-skala 0-4.

^f Resultaten visas i undergrupper av patienter lämpliga för bedömning (patienter med NRS för klåda på ≥ 4 vid baslinjen)

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Olumiant för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kronisk idiopatisk artrit och atopisk dermatit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering av baricitinib sågs en dosproportionell ökning av den systemiska exponeringen inom det terapeutiska dosintervallet. PK för baricitinib är linjär över tid.

Absorption

Efter peroral administrering absorberas baricitinib snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 1 timme (intervall 0,5–3,0 timmar) och absolut biotillgänglighet på cirka 79 % (CV = 3,94 %). Födointag minskade exponeringen med upp till 14 %, minskade C_{max} med upp till 18 % och fördröjde t_{max} med 0,5 timme. Administrering i samband med måltid hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen.

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym efter intravenös infusion var 76 l, vilket visar att baricitinib distribueras in i vävnaderna. Baricitinib är bundet till plasmaproteiner till cirka 50 %.

Metabolism

Nedbrytning av baricitinib medieras av CYP3A4. Mindre än 10 % av dosen genomgår biotransformation. Inga metaboliter kunde uppmätas i plasma. I en klinisk farmakologistudie

utsöndrades baricitinib främst i form av oförändrad aktiv substans i urinen (69 %) och feces (15 %) och endast fyra mindre oxidativa metaboliter kunde identifieras (tre i urinen och en i feces), vilka utgjorde cirka 5 % respektive 1 % av dosen. *In vitro* är baricitinib substrat till CYP3A4, OAT3, P-gp, BCRP och MATE2-K, och kan vara en kliniskt relevant hämmare av transportproteinet OCT1 (se avsnitt 4.5). Baricitinib är ingen hämmare av transportproteinerna OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 och MATE2-K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Eliminering via njurarna är den huvudsakliga mekanismen vid clearance av baricitinib, genom glomerulär filtration och aktiv utsöndring via OAT3, P-gp, BDCRP och MATE2-K. I en klinisk farmakologistudie eliminerades cirka 75 % av den administrerade dosen i urinen, medan cirka 20 % av dosen eliminerades i feces.

Genomsnittlig skenbar clearance (CL/F) och halveringstid hos patienter med reumatoid artrit var 9,42 l/timme (CV = 34,3 %) respektive 12,5 timmar (CV = 27,4 %). C_{max} och AUC vid steady state är 1,4 respektive 2,0 gånger högre hos personer med reumatoid artrit än hos friska personer.

Genomsnittlig skenbar clearance (CL/F) och halveringstid hos patienter med atopisk dermatit var 11,2 l/timme (CV = 33,0 %) respektive 12,9 timmar (CV = 36,0 %). C_{max} och AUC vid steady state är 0,8 gånger den som ses vid reumatoid artrit.

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen befanns påverka baricitinibexponeringen signifikant. Genomsnittlig AUC-kvot mellan patienter med lätt och måttlig njurfunktionsnedsättning och patienter med normal njurfunktion är 1,41 (90 % CI: 1,15-1,74) respektive 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73). Genomsnittlig C_{max} -kvot mellan patienter med lätt och måttlig njurfunktionsnedsättning och patienter med normal njurfunktion är 1,16 (90 % CI: 0,92-1,45) respektive 1,46 (90 % CI: 1,17-1,83). Dosrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion

Man såg ingen kliniskt relevant effekt på baricitinibs farmakokinetik hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Användning av baricitinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ålder ≥ 65 år eller ≥ 75 år hade ingen effekt på exponeringen för baricitinib (C_{max} eller AUC).

Pediatrik population

Säkerheten, effekten och farmakokinetiken hos baricitinib har ännu inte fastställts i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2).

Andra inneboende faktorer

Kroppsvikt, kön, ras och etnicitet hade inte någon kliniskt relevant effekt på baricitinibs farmakokinetik. De genomsnittliga effekterna av sådana inneboende faktorer på PK-parametrarna (AUC och C_{max}) låg i allmänhet inom variabilitetsintervallet för PK för baricitinib hos olika personer. Ingen dosjustering behöver därför göras på grund av dessa patientfaktorer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos mus, råttor och hund sågs lägre antal lymfocyter, eosinofiler och basofiler samt uttömning av lymfa i immunsystemets organ/vävnader. Opportunistiska infektioner i samband med Demodex-

infektion (hårsäckskvalster) sågs hos hundar vid exponeringar som var cirka 7 gånger högre än hos människa. Sänkta parametervärden för röda blodkroppar observerades hos mus, råtta och hund vid exponeringar som var 6 till 36 gånger högre än hos människa. Degeneration i sternala tillväxtplattan sågs hos en del hundar. Incidensen var låg och fenomenet förekom även hos djuren i kontrollgruppen, men med ett samband dos-effekt vad gällde svårighetsgrad. Det är för närvarande oklart om detta är kliniskt relevant.

I studier av reproduktionstoxicitet hos råtta och kanin minskade baricitinib fostrens tillväxt/vikt och orsakade skelettmisbildningar (vid exponeringar som var cirka 10 respektive 39 gånger högre än hos människa). Inga negativa fostereffekter observerades vid exponeringar som var dubbelt så höga som hos människa, baserat på AUC.

I en kombinerad studie av fertiliteten hos han-/honrättor minskade baricitinib den generella parningsförmågan (nedsatt fertilitet och konception). Hos honrättor sågs färre gulkroppar och implantationsställen, ökat antal förluster före implantation, och/eller negativa effekter på fostrens överlevnad *in utero*. Eftersom man inte såg några effekter på spermatogenesis (vid histopatologisk undersökning) eller sädesvätska/spermier hos hanrättor berodde sannolikt den nedsatta generella parningsförmågan på effekterna på hondjuren.

Baricitinib detekterades i mjölken hos lakterande rättor. I en studie av pre- och postnatal utveckling sågs minskad vikt hos avkomman och lägre postnatal överlevnad vid exponeringar som var 4 respektive 21 gånger högre än hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

- cellulosa, mikrokristallin
- kroskarmellosnatrium
- magnesiumstearat
- mannitol

Filmdragering

- röd järnoxid (E172)
- lecitin (soja) (E322)
- makrogol
- poly(vinylalkohol)
- talk
- titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av polyvinylklorid/polyeten/polyklortrifluoreten - aluminium i kartonger om 14, 28, 35, 56, 84 eller 98 filmdragerade tabletter.

Perforerade endosblister av polyvinylklorid/aluminium/OPA - aluminium i kartonger om 28 x 1 eller 84 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Olumiant 2 mg filmdragerade 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 filmdragerade 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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 februari 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan lanseringen av Olumiant i alla medlemsstater måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehåll och utformning av utbildningsmaterialet, inklusive media för kommunikation, distributionsformer och andra aspekter av programmet.

Programmets viktigaste syften är att göra förskrivare medvetna om de risker som är förknippade med användningen av läkemedlet och att markera särskilda riskminimeringsåtgärder som ska utföras före och under behandlingen med Olumiant.

MAH skall säkerställa att, i varje medlemsstat där Olumiant marknadsförs, alla hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Olumiant är försedda med utbildningsmaterial, som ska innehålla:

- Produktresumén
- Bipacksedeln inklusive patientinformationskortet

- Guide till sjukvårdspersonal för att kunna ge rådgivning till patienten
- Ytterligare patientkort

Utbildningsmaterialet för vårdpersonal ska innehålla följande delar:

- Att Olumiant ökar den potentiella risken för infektioner. Patienterna ska instrueras att omedelbart söka läkarvård, om tecken eller symptom som tyder på infektion uppstår.
- Att användning av Olumiant ska avbrytas om herpes zoster eller någon annan infektion inte svarar på standardbehandling och inte återupptas förrän infektionen gått tillbaka. Patienterna ska inte vaccineras med levande, försvagat vaccin strax före eller under behandling med Olumiant.
- Förskrivare ska screena patienter för viral hepatit innan behandling med Olumiant påbörjas. Aktiv tuberkulos ska också uteslutas.
- Hyperlipidemi har observerats i samband med användning av Olumiant; förskrivare ska övervaka patientens lipidparametrar och åtgärda hyperlipidemin, ifall den uppträder.
- Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) har rapporterats hos patienter som behandlas med Olumiant. Olumiant ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för DVT/PE. Patienterna ska instrueras att omedelbart söka vård vid tecken eller symptom på djup ventrombos eller lungemboli.
- Olumiant är kontraindicerat under graviditet eftersom prekliniska data visade minskad fostertillväxt och missbildningar. Läkaren ska råda kvinnor i fertil ålder att använda preventivmedel under behandlingen och en vecka efter dess slut. Om graviditet planeras ska Olumiant-behandlingen avbrytas.
- Syftet och användningen av patientkortet

Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:

- Att behandling med Olumiant kan öka risken för infektioner och viral reaktivering.
- Tecken eller symptom på infektioner, inklusive allmänna symptom och speciellt tecken och symptom på tuberkulos och herpes zoster; och en varning för patienterna att omedelbart söka läkare om tecken eller symptom som tyder på infektion uppstår
- Att Olumiant inte ska tas under graviditet och att kvinnor ska informera sin läkare om de skulle bli (eller vill bli) gravida
- Att patienten kan behöva få sin kolesterolnivå kontrollerad under behandlingen
- Att Olumiant kan orsaka blodproppar i benen som kan föras vidare till lungorna. En beskrivning av tecken och symptom ska ges, samt en uppmaning till patienterna att omedelbart söka vård vid tecken eller symptom som kan tyda på blodpropp.
- Kontaktuppgifter till förskrivaren
- Att patientkortet alltid ska bäras av patienten och visas för annan sjukvårdspersonal som deltar i behandlingen.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGER FÖR 2 MG FILMDRAGERADE TABLETTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Olumiant 2 mg filmdragerade tabletter
baricitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 2 mg baricitinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning

QR-kod som ska ingå + www.olumiant.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Olumiant 2 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER, EJ PERFORERAT, FÖR 2 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olumiant 2 mg tabletter
baricitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER FÖR 2 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olumiant 2 mg tabletter
baricitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONGER FÖR 4 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Olumiant 4 mg filmdragerade tabletter
baricitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 4 mg baricitinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning

QR-kod som ska ingå + www.olumiant.eu

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Olumiant 4 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER, EJ PERFORERAT, FÖR 4 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olumiant 4 mg tabletter
baricitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER FÖR 4 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olumiant 4 mg tabletter
baricitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Olumiant 2 mg filmdragerade tabletter

Olumiant 4 mg filmdragerade tabletter

baricitinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Olumiant är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Olumiant
3. Hur du tar Olumiant
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Olumiant ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Olumiant är och vad det används för

Olumiant innehåller den aktiva substansen baricitinib. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas januskinashämmare, vilka bidrar till att minska inflammationer.

Reumatoid artrit

Olumiant används för att behandla vuxna med måttlig till svår reumatoid artrit, en inflammatorisk ledsjukdom, om tidigare behandling inte fungerat tillräckligt bra eller inte tolererats. Olumiant kan användas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel t.ex. metotrexat.

Olumiant verkar genom att sänka aktiviteten hos ett enzym i kroppen som kallas ”januskinas”, vilket medverkar i inflammationer. Genom att sänka enzymets aktivitet kan Olumiant bidra till att minska värk, stelhet och svullnad i dina leder, minska trötthet, samt bromsa skador på ben och brosk i lederna. Dessa effekter kan göra det lättare för dig att utföra vanliga dagliga aktiviteter och därmed förbättra den hälsorelaterade livskvaliteten för patienter med reumatoid artrit.

Atopisk dermatit

Olumiant används för att behandla vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit, även kallat atopiskt eksem. Olumiant kan användas ensamt eller tillsammans med eksemläkemedel som appliceras på huden.

Olumiant verkar genom att sänka aktiviteten hos ett enzym i kroppen som kallas ”januskinas”, vilket medverkar i inflammationer. Genom att sänka enzymets aktivitet kan Olumiant bidra till att förbättra huden och minska klådan. Dessutom bidrar Olumiant till förbättrad sömn (genom mindre klåda) och ökad livskvalitet. Olumiant har också visat sig minska symtom som hudsmärta, ångest och depression i samband med atopisk dermatit.

2. Vad du behöver veta innan du tar Olumiant

Ta inte Olumiant:

- om du är allergisk mot baricitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar och under behandlingen med Olumiant om du:

- har en infektion, eller om du ofta får infektioner. Tala om för läkaren om du får symptom som feber, sår, känner dig tröttare än vanligt eller får problem med tänderna, eftersom detta kan vara tecken på en infektion. Olumiant kan minska kroppens förmåga att bekämpa infektioner och kan göra en pågående infektion värre eller öka risken för att få en ny infektion.
- har eller tidigare har haft tuberkulos. Du kanske behöver testas för tuberkulos innan du får Olumiant. Tala om för läkaren om du får ihållande hosta, feber, nattliga svettningar och går ner i vikt medan du tar Olumiant. Detta kan vara tecken på tuberkulos.
- har haft bältros (en typ av herpes-infektion), eftersom Olumiant kan göra att det kommer tillbaka. Tala om för läkaren om du får smärtsamma hudutslag med blåsor när du behandlas med Olumiant. Detta kan vara tecken på bältros.
- har eller tidigare har haft hepatit B eller C
- ska vaccineras. Du ska inte få vissa (levande) vacciner när du tar Olumiant.
- har cancer. Läkaren behöver bedöma om du då kan behandlas med Olumiant.
- har dålig leverfunktion.
- tidigare haft blodproppar i benens vener (venös trombos) eller lungorna (lungemboli). Tala om för din läkare om du får ont i ett ben och det svullnar, om du får bröstsmärta eller blir andfädd eftersom detta kan vara tecken på blodproppar i venerna.
- har haft divertikulit (ett slags inflammation i tjocktarmen) eller sår i magsäck eller tarmar (se avsnitt 4).

Om du noterar någon av följande allvarliga bieffekter ska du tala om det för din läkare direkt:

- tryck över bröstet
- väsande andning
- svår yrsel
- svullnad av läppar, tunga eller hals
- nässelutslag (klåda eller hudutslag).
- kraftiga buksmärter, särskilt om de åtföljs av feber, illamående och kräkningar.

Du kan behöva lämna blodprover innan du börjar med Olumiant eller medan du tar det, för att vara säker på att behandling med Olumiant inte ska orsaka några problem. Med hjälp av blodproverna kontrolleras om du har lågt antal röda blodkroppar (anemi), lågt antal vita blodkroppar (neutropeni eller lymfopeni), höga blodfetter (kolesterol) eller höga nivåer av leverenzymmer.

Barn och ungdomar

Olumiant är inte avsett för användning hos barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte finns någon information om användning i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Olumiant

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare eller apotekspersonal, innan du tar Olumiant, om du tar:

- probenecid (mot gikt), eftersom detta läkemedel kan öka nivåerna av Olumiant i blodet. Om du tar probenecid, är den rekommenderade dosen Olumiant 2 mg en gång per dag läkemedel mot reumatism som ges som injektion
- läkemedel som ges som injektion för att hämma immunsystemet, bland annat så kallade målriktade biologiska (antikropps-) behandlingar
- läkemedel som används för att kontrollera kroppens immunförsvar, t.ex. azatioprin, takrolimus eller ciklosporin

- andra läkemedel som hör till gruppen januskinashämmare, t.ex. ruxolitinib.
- läkemedel som kan öka risken för divertikulit, såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (används ofta som smärtstillande medel och/eller för behandling av inflammationer i muskler eller leder) och/eller opioider (används mot svår smärta), och/eller kortikosteroider (används ofta för behandling av inflammationer) (se avsnitt 4).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet medan du behandlas med Olumiant och i minst en vecka efter den sista Olumiant-dosen. Du måste tala om för läkaren om du blir gravid eftersom Olumiant inte ska användas under graviditet.

Du ska inte använda Olumiant medan du ammar eftersom man inte vet om läkemedlet passerar över i bröstmjölk. Du och läkaren ska bestämma om du ska amma eller använda Olumiant. Du ska inte göra bådadera.

Körförmåga och användning av maskiner

Olumiant har ingen effekt på körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

Olumiant innehåller natrium

Olumiant innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Olumiant

Behandling ska inledas av en läkare med erfarenhet av att ställa diagnos på och behandla din sjukdom. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Reumatoid artrit

Rekommenderad dos är 4 mg en gång dagligen. Läkaren kan ge dig en lägre dos på 2 mg en gång dagligen, särskilt om du är över 75 år eller har ökad infektionsrisk. Om läkemedlet fungerar väl kan läkaren bestämma att dosen ska minskas.

Om du har nedsatt njurfunktion är den rekommenderade dosen Olumiant 2 mg en gång dagligen.

Atopisk dermatit

Rekommenderad dos är 4 mg en gång dagligen. Läkaren kan ge dig en lägre dos på 2 mg en gång dagligen, särskilt om du är över 75 år eller har ökad infektionsrisk. Om läkemedlet fungerar väl kan läkaren bestämma att dosen ska minskas.

Om du har nedsatt njurfunktion är den rekommenderade dosen Olumiant 2 mg en gång dagligen.

Olumiant ska tas via munnen. Du ska svälja tabletten hel med ett glas vatten.

Du kan ta tablettarna antingen med eller utan mat. Det kan vara lättare att komma ihåg när du ska ta Olumiant, om du tar det vid samma tid varje dag.

Om du har tagit för stor mängd av Olumiant

Kontakta läkaren om du har tagit för stor mängd av Olumiant. Du kan få några av de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.

Om du har glömt att ta Olumiant

- Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Om du har glömt din dos under en hel dag, hoppa bara över den glömda dosen och ta din vanliga dos nästa dag.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Olumiant

Sluta inte att ta Olumiant om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Infektion som t.ex. bältros, som kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

Tala om för läkaren eller sök medicinsk vård omedelbart om du får följande symtom, som kan vara tecken på bältros (herpes zoster):

- smärtsamma hudutslag med blåsor och feber (mycket sällsynt biverkning vid atopisk dermatit).

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- infektioner i hals och näsa
- höga nivåer av blodfetter (kolesterol) som visar sig vid blodprov.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- munsår (herpes simplex)
- infektion som ger kräkningar och diarré (gastroenterit)
- urinvägsinfektion
- lunginflammation (mindre vanlig biverkning vid atopisk dermatit)
- högt antal blodplättar (celler som deltar i blodkoagulationen), konstaterat med blodprov (mindre vanlig biverkning vid atopisk dermatit)
- huvudvärk
- illamående (mindre vanlig biverkning vid atopisk dermatit)
- magsmärtor
- höga nivåer av leverenzymmer, konstaterat med blodprov (mindre vanlig biverkning vid atopisk dermatit)
- utslag
- akne (mindre vanlig biverkning vid reumatoid artrit)
- ökad mängd av enzymet kreatinkinasa, konstaterat med blodprov (mindre vanlig biverkning vid reumatoid artrit).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler), konstaterat med blodprov
- höga nivåer av blodfetter (triglycerider), konstaterat med blodprov
- viktökning
- ansiktssvullnad
- nässelutslag (urtikaria)
- blodproppar i lungornas blodkärl
- blodpropp i benens eller bäckenets vener, så kallad djup ventrombos (DVT)
- divertikulit (smärtsam inflammation i små fickor i tarmslemhinnan).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Olumiant ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den **aktiva** substansen är baricitinib. En tablett innehåller 2 eller 4 milligram baricitinib.
- **Övriga** innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, mannitol, röd järnoxid (E172), lecitin (soja) (E322), makrogol, poly(vinylalkohol), talk och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Olumiant 2 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa, avlånga tabletter märkta med ”Lilly” på den ena sidan och ”2” på den andra.

Olumiant 4 mg filmdragerade tabletter är rosa, runda tabletter märkta med ”Lilly” på den ena sidan och ”4” på den andra.

Tabletterna är rundade och har en fördjupning på vardera sidan för att de ska vara lättare att plocka upp.

Olumiant 2 mg och 4 mg finns i blisterförpackningar om 14, 28, 35, 56, 84 och 98 tabletter i kalenderblister samt 28 x 1 och 84 x 1 tabletter i perforerade endosblister. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nederländerna.

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΔΙΛΛΥ 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

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

QR-kod som ska ingå + www.olumiant.eu

Riv av den här delen av bipacksedeln och bär den alltid med dig.

Patientinformation om OLUMIANT (baricitinib)	<u>Graviditet</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Ta inte Olumiant om du är gravid eller misstänker att du kan vara gravid.

Detta dokument innehåller viktig information som du måste vara medveten om före och under behandling med Olumiant.

Bär denna information med dig och visa den för hälso- och sjukvårdspersonal som medverkar i din vård eller behandling:

Ditt namn:

Läkarens namn (som ordinerat Olumiant):

Läkarens telefonnummer:

- Använd ett effektivt preventivmedel medan du tar Olumiant (och i en vecka efter behandlingens slut)
- Informera läkaren omedelbart om du blir (eller vill bli) gravid

Infektioner

Olumiant kan göra en pågående infektion värre, öka risken för att du får en ny infektion eller öka risken för att ett virus blir aktivt igen. Informera omedelbart läkaren om du får symtom på en infektion. t.ex.:

- Feber, sår, känna sig tröttare än vanligt, problem med tänderna.
- Hosta som inte går över, nattliga svettningar, viktnedgång. Detta kan vara tecken på tuberkulos (en infektionssjukdom i lungorna).
- Smärtsamt hudutslag med blåsor. Detta kan vara tecken på en herpes zoster-infektion.

Blodfetter

Läkaren kontrollerar eventuellt nivåerna av blodfetter t.ex. kolesterol, medan du tar Olumiant.

Blodproppar

Olumiant kan orsaka ett tillstånd där blodproppar bildas i benen och därefter kan föras vidare till lungorna. Informera omedelbart läkaren om du får något av följande symtom:

- Svullnad eller smärta i ett ben.
- Värmekänsla eller rodnad i ett ben.
- Plötslig andfåddhet.
- Snabb andhämtning.
- Bröstmärta.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för baricitinib är CHMP:s slutsatser följande:

Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads analysera frekvensen av biverkningar och allvarliga biverkningar av baricitinib CT beroende på dos (≤ 2 mg/d eller ≥ 4 mg/d) under kortare (upp till 16 veckor) och längre (över 16 veckor) kliniska studier av RA, samt RA tillsammans med andra indikationer i kliniska studier. I den utökade 2 mg jämfört med 4 mg analysuppsättning som lämnats in var den exponeringsjusterade incidensen (EAIR) för alla leverhändelser, standardiserade MedDRA Query (SMQ) högre i 4 mg gruppen (5,1) än i 2 mg gruppen (3,1). Baserat på "Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19 augusti 2020)", och mot bakgrund av inlämnade data, ansåg PRAC att baricitinibs effekt på ALAT- och ASATs blodaktivitet verkar vara dosrelaterad och rekommenderar en uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén för att ändra formuleringen i "Förhöjda levertransaminaser" för att indikera att denna dosberoende effekt finns samt att uppdatera avsnitt 4.8 i produktresumén rörande "förhöjda levertransaminaser". PRAC drog slutsatsen att produktinformationer för baricitinib innehållande produkter bör ändras i enlighet med ovan.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för baricitinib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller baricitinib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.