

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS 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 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

Baricitinib 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). Baricitinib 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

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

Alopecia areata

Baricitinib är avsett för behandling av svår alopecia areata hos vuxna patienter (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Reumatoid artrit

Rekommenderad dos av baricitinib 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 baricitinib 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).

Baricitinib kan användas med eller utan topikala kortikosteroider. Effekten av baricitinib 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 genitала områden.

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

Alopecia areata

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

När ett stabilt behandlingssvar har uppnåtts rekommenderas fortsatt behandlingen i minst flera månader för att undvika återfall. Behandlingsnyttan bör utvärderas på individuell basis med jämna mellanrum.

Behandling bör övervägas avbrytas för de patienter som inte visar några tecken på terapeutisk nytta efter 36 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).

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).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

Administreringsätt

Oral användning.

Baricitinib 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 reumatoid artrit resulterade kombination med metotrexat i högre infektionsfrekvens än då baricitinib gavs som monoterapi.

Risker och nytta med behandling med baricitinib 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 ska avbrytas tillfälligt om patienten inte svarar på rutinbehandling. Behandling ska inte sättas in igen förrän infektionen avklingat.

Tuberkulos

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

Hematologiska avvikelser

Absolut neutrofilantal (ANC) på $<1 \times 10^9$ celler/l, absolut lymfocytantal (ALC) på $<0,5 \times 10^9$ celler/l och hemoglobin < 80 g/l rapporterades i kliniska prövningar.

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 sjukdoms modifierande reumatiska läkemedel (DMARD) (disease-modifying antirheumatic drugs). Om en patient får herpes zoster ska behandlingen sättas ut tillfälligt tills sjukdomsepisoden klingat av.

Screening för virushepatit ska utföras i enlighet med kliniska riktlinjer innan behandling med baricitinib 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-kärntantikroppar, 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 baricitinib rekommenderas inte. Innan baricitinib 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 (se avsnitt 4.8). Efter statinbehandling sjönk de förhöjda betalipoprotein- (LDL) kolesterolvärdena till samma värden som före behandling. Lipidparametrar ska analyseras omkring 12 veckor efter insättningen. Därefter ska patienterna behandlas enligt internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi.

Förhöjda levertransaminaser

Dosberoende förhöjning av alanintransaminas- (ALAT) och aspartattransaminas (ASAT) aktivitet i blod rapporterades hos patienter som behandlades med baricitinib (se avsnitt 4.8).

Förhöjningar i ALAT och ASAT till ≥ 5 och ≥ 10 gånger det övre normalvärdet (ULN) rapporterades i kliniska prövningar. I kliniska studier av 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 behandling 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 (se avsnitt 4.8). Baricitinib 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 behandlingen avbrytas och patienterna omedelbart utvärderas, och lämplig behandling sättas 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 och alopecia areata 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 baricitinib behandling rapporterats. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar, ska behandling utsättas omedelbart.

Divertikulit

Divertikulit och gastrointestinal perforation har rapporterats i kliniska prövningar och från källor efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). 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. En risk för additiv immunsuppression kan inte uteslutas. När det gäller atopisk dermatit och alopecia areata 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.

Baricitinib 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 baricitinib ska föräldrarna informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om baricitinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. 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 baricitinib ska inte användas under amning. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med baricitinib 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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekventa rapporterade biverkningarna med baricitinib är LDL-kolesterol (26,0 %), övre luftvägsinfektion (16,9 %), huvudvärk (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) och urinvägsinfektion (2,9 %). Allvarlig lunginflammation och allvarlig herpes zoster var mindre vanliga hos patienter med reumatoid artrit.

Tabell över 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 från kliniska studier och/eller användning efter godkännande för försäljning för indikationerna, reumatoid artrit, atopisk dermatit och alopecia areata om inget annat

anges. Om det finns betydande skillnad i frekvensen mellan indikationerna anges detta i fotnoter under tabellen.

Tabell 2. Biverkningar

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

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

^b Frekvensen för herpes zoster och djup ventrombos baseras på kliniska studier av reumatoid artrit.

^c I kliniska studier av reumatoid artrit var frekvensen för akne och förhöjt kreatinfosfokinas > 5 x ULN mindre vanliga.

^d I kliniska studier av atopisk dermatit var frekvensen för illamående och ALAT ≥3 x ULN mindre vanliga. I kliniska prövningar av alopecia areata var frekvensen för buksmärtor mindre vanlig. I kliniska studier av atopisk dermatit och alopecia areata var frekvensen för pneumoni och trombocytos > 600 x 10⁹ celler/L mindre vanliga.

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

^f Frekvensen för lungemboli baseras på kliniska prövningar av reumatoid artrit och atopisk dermatit.

^g Follikulit observerades i kliniska prövningar av alopecia areata och vanligtvis lokaliserat i hårbottenregionen i samband med håråterväxt.

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 baricitinib (9,3 %) än för enbart metotrexat (6,2 %) eller enbart baricitinib (4,4 %). I sammanslagen data från kliniska studier på

reumatoid artrit, atopisk dermatit och alopecia areata var illamående mest vanlig under de första två behandlingsveckorna.

Fall av buksmärta var oftast lindriga och övergående, åtföljdes inte av infektiösa eller inflammatoriska gastrointestinala störningar och ledde inte till behandlingsuppehåll.

Infektioner

Integrerad data från kliniska studier med reumatoid artrit, atopisk dermatit och alopecia areata var de flesta infektionerna milda till måttliga i svårighetsgrad. I studier som inkluderade båda doserna rapporterades infektioner hos 31,0 %, 25,7 % och 26,7 % av patienterna i 4 mg-, 2 mg- respektive placebogruppen. I kliniska studier av reumatoid artrit resulterade kombination med metotrexat i ökad frekvens av infektioner jämfört med baricitinib som monoterapi. Frekvensen av herpes zoster var vanlig vid reumatoid artrit, mycket sällsynt vid atopisk dermatit och mindre vanliga vid alopecia areata. I kliniska studier av atopisk dermatit sågs färre hudinfektioner vilka krävde antibiotikabehandling med baricitinib än med placebo.

Förekomsten av allvarliga infektioner med baricitinib var jämförbart med placebo. Förekomsten av allvarliga infektioner förblev stabil under långvarig exponering. Den totala incidensen av allvarliga infektioner i det kliniska studieprogrammet var 3,2 per 100 patientår vid reumatoid artrit, 2,1 vid atopisk dermatit och 0,8 vid alopecia areata. Allvarlig lunginflammation och allvarlig herpes zoster var mindre vanligt hos patienter med reumatoid artrit.

Förhöjda levertransaminaser

Dosberoende förhöjning av ALAT- och ASAT-aktivitet i blod, rapporterades i studier som sträckte sig längre än 16 veckor. Förhöjningar i genomsnittligt ALAT/ASAT förblev stabila över tid. De flesta fallen av förhöjda, $\geq 3 \times$ ULN, levertransaminaser var asymtomatiska och övergående. Hos patienter med reumatoid artrit resulterade kombinationen av baricitinib med potentiellt hepatotoxiska läkemedel, såsom metotrexat, i en ökad frekvens av dessa förhöjningar.

Förhöjda lipidvärden

I sammanslagen data från kliniska studier av reumatoid artrit, atopisk dermatit och alopecia areata, sågs samband mellan baricitinib-behandling och dosberoende ökning av lipidparametrarna, totalt kolesterol, LDL-kolesterol och alfa-lipoprotein- (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 av reumatoid artrit. Genomsnittligt och LDL kolesterol ökade över 52 veckor hos patienter med atopisk dermatit. I kliniska studier av reumatoid artrit, sågs samband mellan baricitinib-behandling och dosberoende ökning av triglycerider. Förhöjning av triglycerider sågs inte i kliniska studier av atopisk dermatit och alopecia areata

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

Kreatinfosfokinas (CPK)

Ett samband mellan Baricitinib-behandling och dosberoende förhöjning av CPK-värden sågs. Genomsnittliga CPK-värden var förhöjda vid vecka 4 och kvarstod oförändrat därefter vid ett högre värde än vid baslinjen. För samtliga indikationer var de flesta CPK ökningarna, $> 5 \times$ ULN, övergående och krävde inte behandlingsavbrott.

Inga bekräftade fall av rabdomyolys sågs i kliniska studier.

Neutropeni

Genomsnittligt neutrofilantal sjönk efter 4 veckor och kvarstod oförändrat på ett lägre värde än vid baslinjen över tid. Det fanns inget klart samband mellan neutropeni och förekomsten av allvarliga infektioner. I kliniska studier avbröts emellertid behandlingen vid ANC-värden på $< 1 \times 10^9$ celler/l.

Trombocytos

Dosberoende förhöjning av genomsnittligt trombocytantal observerades och det kvarstod oförändrat på ett högre värde än vid baslinjen över tid.

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. 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: Immunsuppressiva medel, 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 cellytoreceptorer hos ett antal cytokiner och tillväxtfaktorer som medverkar vid hematopoes, inflammation och immunfunktion. I den intracellulära signalvägen fosforylerar och aktiverar JAK signalomvandlare och transkriptionsaktivatörer (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 behandling 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 behandlingsstart, 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 behandlingsstart och kvarstod under hela behandlingstiden.

Kreatinin

I kliniska studier inducerade baricitinib en genomsnittlig ökning av serumkreatininvärdena på 3,8 µmol/l efter två veckors behandling och kvarstod stabilt på samma nivå över tid. 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. Vid alopecia areata fortsatte genomsnittligt serumkreatinin att öka i upp till 52 veckor. Vid atopisk dermatit och alopecia areata var baricitinib associerat med en minskning av cystatin C (som även används för att beräkna glomerulär filtrationshastighet) vid vecka 4, utan att någon ytterligare sänkning noterades därefter.

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 reumatoid artritpatienter 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% (95% CI: 58,4%, 76,2%) av patienterna. Hos 43,1% (95% CI: 34%, 52,8%) av patienterna uppnåddes ett tillfredsställande IgG-immunsvar mot tetanusvaccination.

Klinisk effekt

Reumatoid artrit

Effekt och säkerhet för baricitinib en gång dagligen har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblinda, multicenterstudier i fas III, på vuxna patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som klassificerats enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier (tabell 3). 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.

Tabell 3. Sammanfattning av kliniska prövningar

Studiens namn (varaktighet)	Population (antal)	Behandlingsarmar	Sammanfattning av de viktigaste resultatmått
RA-BEGIN (52 veckor)	MTX-naiva ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 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"> • Baricitinib 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"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 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"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 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 baricitinib 4 mg en gång dagligen statistiskt signifikant bättre ACR20-, ACR50- och ACR70-svar efter 12 veckor i jämförelse med placebo, metotrexat och adalimumab (tabell 4). Tiden till effekt satte in var snabb för de olika måtten, 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 baricitinib 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, metotrexat eller adalimumab.

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 baricitinib 4 mg än de som fick placebo eller metotrexat uppnådde remission (SDAI $\leq 3,3$ och CDAI $\leq 2,8$) eller låg

sjukdomsaktivitet eller remission (DAS28-ESR eller DAS28-hsCRP \leq 3,2 och DAS28-ESR eller DAS28-hsCRP $<$ 2,6), vecka 12 och 24 (tabell 4).

Högre andel som uppnått remission vid jämförelse med placebo observerades redan vecka 4. Remission och låg sjukdomsaktivitet bibehölls 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	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI4 mg	PBO	BARI2 mg	BARI 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 \leq 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 %						
SDAI \leq 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 \leq 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 \geq0,30):												
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 randomiserades till behandling (N).

Patienter som avbröt behandlingen eller fick vid behovs-behandling ("rescue") ansågs vara icke-responders.

Förkortningar: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = metotrexat; PBO = Placebo

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

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ jämfört med adalimumab

Radiografisk respons

Effekten av baricitinib på progressionen av strukturella ledskador 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 baricitinib 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 baricitinib 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	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 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***			
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; BARI = baricitinib; MTX = metotrexat; PBO = Placebo

^a Placebodata vecka 52 härledda genom linjär extrapolering

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

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

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterat resultat

Behandling med baricitinib 4 mg, enbart eller i kombination med cDMARD, resulterade i en signifikant förbättring av den fysiska funktionen (HAQ-DI) och smärta (0-100 Visuell analog, VAS) jämfört med alla jämförelsepreparaten (placebo, metotrexat, adalimumab). Förbättringar 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 baricitinib 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 samtliga studier rapporterade patienterna som behandlats med baricitinib 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 baricitinib 4 mg vid jämförelse med placebo, men inte för baricitinib 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 baricitinib 4 mg en gång dagligen åter (dubbelblindt) 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 immunosuppressiva 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

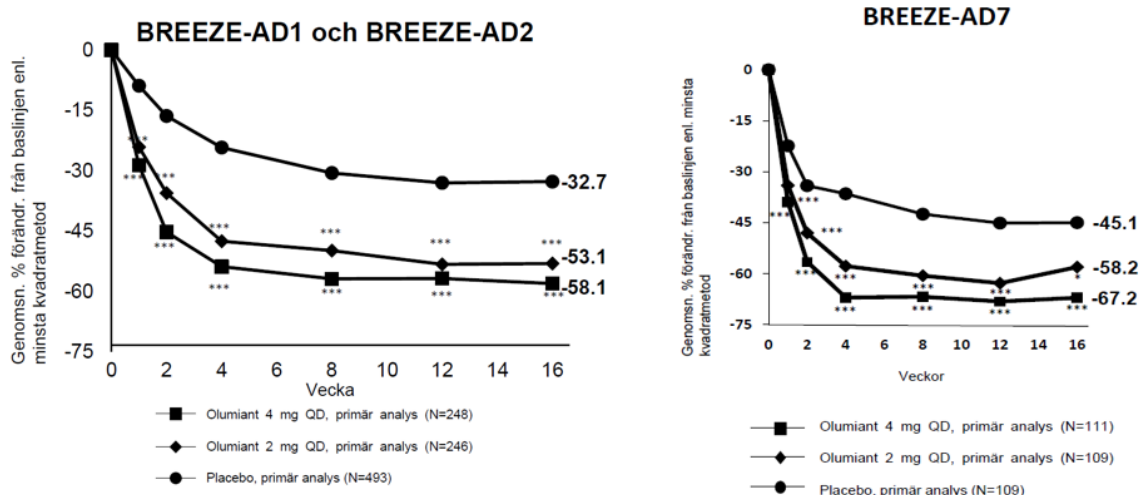
^a Fullständigt analysset (FAS) omfattar samtliga randomiserade patienter.

^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 läkemedlet 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 läkemedlet 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 läkemedlet 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)

Alopecia areata

Effekt och säkerhet för baricitinib en gång dagligen utvärderades i en adaptiv fas 2/3-studie (BRAVE-AA1) och en fas 3-studie (BRAVE-AA2). Fas 3-delen av BRAVE AA1-studien och Fas 3 BRAVE AA2-studien var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, 36 veckor långa studier med förlängningsfaser upp till 200 veckor. I båda fas 3-studierna randomiserades patienterna till placebo, 2 mg eller 4 mg baricitinib i förhållandet 2:2:3. Kvalificerade patienter var vuxna mellan 18 år och 60 år för manliga patienter och mellan 18 år och 70 år för kvinnliga patienter, med en aktuell episod på mer än 6 månader av svår alopecia areata (håravfall som omfattar ≥ 50 % av hårbotten). Patienter med en aktuell episod på mer än 8 år var inte kvalificerade om inte episoder av återväxt hade observerats på de drabbade områdena i hårbotten under de senaste 8 åren. De enda tillåtna samtidiga alopecia areata-behandlingarna i en stabil dos vid studiestart var finasterid (eller andra 5 alfa-reduktashämmare), oral eller topikal minoxidil och bimatoprost oftalmisk lösning för ögonfransar.

Utvärderat primärt resultat i de båda studierna var andelen försökspersoner som uppnådde ett SALT-värde (Severity of Alopecia Tool) på ≤ 20 (80 % eller mer hårbottentäckning med hår) vid vecka 36. Dessutom utvärderade båda studierna läkarens bedömning av förlust av hår på ögonbryn och ögonfransar med en 4-punktsskala (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM).

Baslinjeegenskaper

Fas 3-delen av BRAVE AA1-studien och Fas 3 BRAVE AA2-studien inkluderade 1200 vuxna patienter. I samtliga behandlingsgrupper var medelåldern 37,5 år, 61 % av patienterna var kvinnor. Den genomsnittliga varaktigheten av alopecia areata från start och den genomsnittliga varaktigheten av nuvarande episod av håravfall var 12,2 respektive 3,9 år. Medianvärdet för SALT i studierna var 96 (vilket motsvarar 96 % håravfall i hårbotten), och cirka 44 % av patienterna rapporterades som alopecia universalis. I studierna hade 69 % av patienterna signifikant eller fullständigt håravfall av ögonbryn vid baslinjen och 58 % hade signifikant eller fullständigt håravfall från ögonfransar, mätt

med ClinRO-mått för ögonbryns- och ögonfransvärden på 2 eller 3. Cirka 90 % av patienterna hade fått minst en behandling för alopecia areata någon gång innan studierna påbörjas, och 50 % minst ett systemiskt immunosuppressivt läkemedel. Under studierna rapporterades endast 4.3 % av patienterna samtidig användning av godkända alopecia areata-behandling.

Kliniskt respons

I båda studierna uppnådde en signifikant större andel av patienter som randomiserades till baricitinib 4 mg en gång dagligen ett SALT \leq 20 vid vecka 36 jämfört med placebo, med start så tidigt som vecka 8 i studien BRAVE AA1 och vecka 12 i studien BRAVE AA2. Konsekvent effekt sågs över de flesta av de sekundära effektmåtten (tabell 9). Figur 2 visar andelen patienter som uppnår SALT \leq 20 fram till vecka 36.

Behandlingseffekter i undergrupper (kön, ålder, vikt, eGFR, ras, geografisk region, sjukdomens svårighetsgrad, aktuell varaktighet av alopecia areata-episoden) överensstämde med resultaten i den totala studiepopulationen vid vecka 36.

Tabell 9. Effekt av baricitinib till och med vecka 36 för poolade studier (poolade vecka 36 effektpopulation^a)

	BRAVE-AA1 (fas 3 delen av fas 2/3 studien) och BRAVE-AA2 (fas 3 studie) Poolade data*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT \leq 20 vid vecka 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT \leq 20 vid vecka 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO mätt för förlust ögonbryn, 0 eller 1 vid vecka 36 med en \geq 2 punkters förbättring från baseline ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO mätt för förlust ögonfransar, 0 eller 1 vid vecka 36 med en \geq 2 punkters förbättring från baseline ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Förändring i Skindex-16 anpassat för alopecia areata, domän känslomässigt, medel (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Förändring i Skindex-16 anpassat för alopecia areata, domän funktionell, medel (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = klinikerrapporterat resultat; SE = standardfel

^a Poolade effektpopulation för vecka 36: Samtliga patienter inkluderade i fas 3-delen av studien BRAVE AA1 och i studien BRAVE AA2.

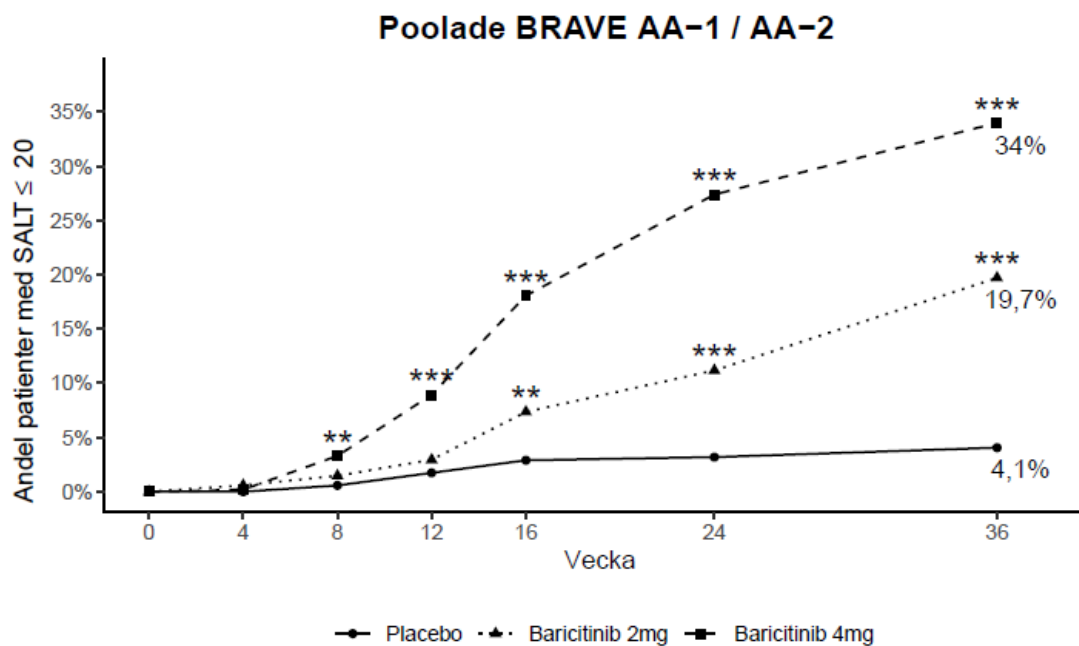
* Resultaten av den sammanslagna analysen är i linje med de individuella studierna

** Statistiskt signifikant med justering för mångfald i det grafiska testschemat inom varje enskild studie.

^b Patienter med ClinRO-mått för ögonbryns-håravfalls-poäng på \geq 2 vid baslinjen: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Patienter med ClinRO-mått för ögonfrans-håravfalls-poäng på \geq 2 vid baslinjen: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Båda ClinRO-måtten använder en 4-punkts svarsskala vilken sträcker sig från 0, som indikerar inget håravfall, till 3 som indikerar inget anmärkningsvärt hår på ögonbryn/ögonfransar.

^c Provstorlek för analys på Skindex 16, anpassad för alopecia areata, vecka 36 är n=256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Figur 2: Andel patienter med SALT ≤ 20 till och med vecka 36



p-värde för baricitinib kontra placebo ≤ 0,01; *p-värde för baricitinib kontra placebo ≤ 0,001.

Effekt upp till vecka 52

Andelen patienter som behandlades med baricitinib som uppnådde ett SALT ≤ 20 fortsatte att öka efter vecka 36, och nådde 39,0 % av patienterna på baricitinib 4 mg vid vecka 52. Resultaten för sjukdomens svårighetsgrad och episodvaraktighet subpopulationer vid vecka 52 överensstämde med de observerades vid vecka 36 och med resultaten i den totala studiepopulationen.

Dos nedtrappning delstudie

I studien BRAVE AA2 randomiserades patienter som hade fått baricitinib 4 mg en gång dagligen sedan den initiala randomiseringen och uppnådde SALT ≤ 20 vid vecka 52 på ett dubbelblint sätt för att fortsätta 4 mg en gång dagligen eller minska dosen till 2 mg en gång dagligen. Resultaten visar att 96 % av patienterna som stannade på baricitinib 4 mg och 74 % av patienterna som randomiserades om till baricitinib 2 mg bibehöll sitt svar vid vecka 76.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för baricitinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kronisk idiopatisk artrit, atopisk dermatit och alopecia areata (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.

Genomsnittlig skenbar clearance (CL/F) och halveringstid hos patienter med alopecia areata var 11,0 l/timme (CV = 36,0 %) respektive 15,8 timmar (CV = 35,0 %). C_{max} och AUC vid steady state är hos patienter med alopecia areata 0,9 gånger de som ses vid reumatoid artrit.

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen befinns 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).

Pediatrisk 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, råtta 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-/honoråttor minskade baricitinib den generella parningsförmågan (nedsatt fertilitet och konception). Hos honoråttor 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 hanråttor berodde sannolikt den nedsatta generella parningsförmågan på effekterna på hondjuren.

Baricitinib detekterades i mjölken hos lakterande råttor. 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

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter

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

Datum för förnyat godkännande: 12 november 2021

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 baricitinib 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 baricitinib.

MAH skall säkerställa att, i varje medlemsstat där baricitinib marknadsförs, alla hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva baricitinib 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 baricitinib 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 baricitinib 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 baricitinib.
- Förskrivare ska screena patienter för viral hepatit innan behandling med baricitinib påbörjas. Aktiv tuberkulos ska också uteslutas.
- Hyperlipidemi har observerats i samband med användning av baricitinib; förskrivare ska övervaka patientens lipidparametrar och åtgärda hyperlipidemin, ifall den uppträder.
- Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) har rapporterats hos patienter som behandlas med baricitinib. Baricitinib 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.
- Baricitinib 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 baricitinib-behandlingen avbrytas.
- Syftet och användningen av patientkortet.

Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:

- Att behandling med baricitinib 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 baricitinib 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 baricitinib 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 IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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 2 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olumiant 2 mg tablett
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 identitetsbeteckningen.

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

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 eksem-läkemedel 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.

Alopecia areata (fläckvis håravfall)

Olumiant används för att behandla vuxna med svår alopecia areata, en autoimmun sjukdom som kan vara återkommande och gradvis ökande och som kännetecknas av inflammatoriskt, icke-ärrbildande håravfall på huvudet, i ansiktet och ibland på andra delar av kroppen.

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 håret växer tillbaka på huvudet, i ansiktet och andra delar av kroppen som påverkas av sjukdomen.

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 symtom 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 andfådd 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

Ge inte detta läkemedel till 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 något annat läkemedel såsom:

- 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.
- 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 bröstmjolk. 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, atopisk dermatit och alopecia areata

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 tabletterna 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.

Allvarliga biverkningar

Infektion som t.ex. bältros och lunginflammation, 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 och mindre vanlig vid alopecia areata).
- Lunginflammation: ihållande hosta, feber, andfåddhet och trötthet (detta var mindre vanligt vid atopisk dermatit och alopecia areata)

Allvarlig lunginflammation och allvarlig herpes zoster var mindre vanligt.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (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 (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- munsår (herpes simplex)
- infektion som ger kräkningar och diarré (gastroenterit)
- urinvägsinfektion
- högt antal blodplättar (celler som deltar i blodkoagulationen), konstaterat med blodprov (mindre vanlig biverkning vid atopisk dermatit och alopecia areata)
- huvudvärk
- illamående (mindre vanlig biverkning vid atopisk dermatit)
- magsmärter (mindre vanlig biverkan vid alopecia areata)
- höga nivåer av leverenzym, konstaterat med blodprov (mindre vanlig biverkning vid atopisk dermatit)
- utslag
- akne (mindre vanlig biverkning vid reumatoid artrit)
- ökad mängd av enzymet kreatinkinas, konstaterat med blodprov (mindre vanlig biverkning vid reumatoid artrit).
- inflammation (svullnad) av hårfollikerna, framför allt i områden av hårbotten i samband med håraterväxt (sågs vid alopecia areata)

Mindre vanliga (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
- höga nivåer av leverenzym, konstaterat med blodprov (vanlig biverkan vid alopecia areata)
- 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 (se avnitt 2, ”Olumiant innehåller natrium”), 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, 9 x 7,5 mm, avlånga tabletter märkta med ”Lilly” på den ena sidan och ”2” på den andra.

Olumiant 4 mg filmdragerade tabletter är rosa, 8,5 mm, 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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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.

<p>Patientinformation om OLUMIANT (baricitinib)</p> <p>Detta dokument innehåller viktig information som du måste vara medveten om före och under behandling med Olumiant.</p> <p>Bär denna information med dig och visa den för hälso- och sjukvårdspersonal som medverkar i din vård eller behandling:</p> <p>Ditt namn:</p> <hr/> <p>Läkarens namn (som ordinerat Olumiant):</p> <hr/> <p>Läkarens telefonnummer:</p> <hr/>	<p><u>Graviditet</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ta inte Olumiant om du är gravid eller misstänker att du kan vara gravid.• 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 <p><u>Infektioner</u></p> <p>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.:</p> <ul style="list-style-type: none">• Feber, sår, känna sig tröttare än vanligt, problem med tänderna.• Hosta som inte går över, nattliga svettningar, viktning. Detta kan vara tecken på tuberkulos (en infektionssjukdom i lungorna).• Smärtsamt hudutslag med blåsor. Detta kan vara tecken på en herpes zoster-infektion. <p><u>Blodfetter</u></p> <p>Läkaren kontrollerar eventuellt nivåerna av blodfetter t.ex. kolesterol, medan du tar Olumiant.</p> <p><u>Blodproppar</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">• Svullnad eller smärta i ett ben.• Värmekänsla eller rodnad i ett ben.• Plötslig andfåddhet.• Snabb andhämtning.• Bröstmärta.
--	--