

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Olumiant 1 mg filmtabletta  
Olumiant 2 mg filmtabletta  
Olumiant 4 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Olumiant 1 mg filmtabletta

1 mg baricitinibet tartalmaz filmtablettánként.

### Olumiant 2 mg filmtabletta

2 mg baricitinibet tartalmaz filmtablettánként.

### Olumiant 4 mg filmtabletta

4 mg baricitinibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

### Olumiant 1 mg filmtabletta

Halvány rózsaszín, 6,75 mm átmérőjű, kerek tablettá, egyik oldalán „Lilly”, másik oldalán „1” mélynyomású jelzéssel.

### Olumiant 2 mg filmtabletta

Világos rózsaszín, 9×7,5 mm méretű, hosszúkás tablettá, egyik oldalán „Lilly”, másik oldalán „2” mélynyomású jelzéssel.

### Olumiant 4 mg filmtabletta

Középrózsaszín, 8,5 mm átmérőjű, kerek tablettá, egyik oldalán „Lilly”, másik oldalán „4” mélynyomású jelzéssel.

A tablettá mindkét oldalán mélyedés található.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Rheumatoid arthritis

A baricitinib a közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére szolgál azoknál a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító

rheumaellenes gyógyszerre (disease modifying anti rheumatic drug, DMARD). A baricitinib alkalmazható monoterápiában vagy metotrexáttal kombinációban (lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontokat a különböző kombinációkról elérhető adatokra vonatkozóan).

#### Atópiás dermatitis

A baricitinib a közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitis kezelésére szolgál szisztémás kezelésre szoruló felnőtt, valamint 2 éves vagy annál idősebb gyermek- és serdülő korú betegeknél.

#### Alopecia areata

A baricitinib a súlyos alopecia areata kezelésére szolgál felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

#### Juvenilis idiopathiás arthritis

A baricitinib az aktív juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére szolgál olyan 2 éves vagy annál idősebb betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több hagyományos, szintetikus vagy biológiai DMARD-ra:

- polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (polyarticularis rheumafaktor-pozitív [RF+] vagy negatív [RF-], kiterjedt oligoarticularis forma);
- enthesitishez társuló arthritis;
- juvenilis arthritis psoriatica.

A baricitinib alkalmazható monoterápiában vagy metotrexáttal kombinációban.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést a gyógyszer javallata szerinti megbetegedés diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

### Adagolás

#### Rheumatoid arthritis

A baricitinib javasolt dózisa 4 mg naponta egyszer. A 2 mg-os napi egyszeri dózis ajánlott azoknak a betegeknél, akiknél fennáll a vénás thromboembolia (VTE), a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE), illetve a malignus betegségek kialakulásának fokozott kockázata, továbbá a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél, és azoknak a betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő fertőzés szerepel (lásd 4.4 pont). A 4 mg-os napi egyszeri dózist meg lehet fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a betegségaktivitás megfelelő kontrollja napi egyszeri 2 mg-os dózissal nem érhető el. A 2 mg-os napi egyszeri dózis alkalmazását meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a betegségaktivitás tartós kontrollja a napi egyszeri 4 mg-os dózissal elérhető, és akik alkalmasak a dózis csökkentésére (lásd 5.1 pont).

#### Atópiás dermatitis

##### *Felnőttek*

A baricitinib javasolt dózisa 4 mg naponta egyszer. A 2 mg-os napi egyszeri dózis ajánlott azoknak a betegeknél, akiknél fennáll a VTE, a MACE, illetve a malignus betegségek kialakulásának fokozott kockázata, továbbá a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél, és azoknak a betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő fertőzés szerepel (lásd 4.4 pont). A 4 mg-os napi egyszeri dózist meg lehet fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a betegségaktivitás megfelelő kontrollja napi egyszeri 2 mg-os dózissal nem érhető el. A 2 mg-os napi egyszeri dózis alkalmazását meg kell fontolni azoknál a

betegeknél, akiknél a betegségaktivitás tartós kontrollja a napi egyszeri 4 mg-os dózissal elérhető, és akik alkalmasak a dózis csökkentésére (lásd 5.1 pont).

A baricitinib lokális kortikoszteroidokkal együtt, vagy azok nélkül is alkalmazható. A baricitinib hatásossága lokális kortikoszteroidokkal együtt adva fokozható (lásd 5.1 pont). Lokális kalcineuringátlók alkalmazása megengedett, de azokat az érzékeny területek számára kell fenntartani, mint például az arc, a nyak, a hajlatok és a nemi szervek.

Meg kell fontolni a kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél 8 hetes kezelés után nem mutatkozik terápiás előny.

#### *Gyermekek és serdülők (2 évesek vagy annál idősebbek)*

A baricitinib javasolt dózisa a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél 4 mg naponta egyszer. A 10 kg-os vagy annál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében a javasolt dózis 2 mg naponta egyszer. A dózis felére csökkentését meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a betegségaktivitás tartós kontrollja a javasolt dózissal elérhető, és akik alkalmasak a dózis csökkentésére.

A baricitinib lokális kortikoszteroidokkal együtt, vagy azok nélkül is alkalmazható. Lokális kalcineuringátlók alkalmazása megengedett, de azokat az érzékeny területek számára kell fenntartani, mint például az arc, a nyak, a hajlatok és a nemi szervek.

Meg kell fontolni a kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél 8 hetes kezelés után nem mutatkozik terápiás előny.

#### *Alopecia areata*

A baricitinib javasolt dózisa 4 mg naponta egyszer. A 2 mg-os napi egyszeri dózis ajánlott azoknak a betegeknek, akiknél fennáll a VTE, a MACE, illetve a malignus betegségek kialakulásának fokozott kockázata, továbbá a 65 éves vagy annál idősebb betegeknek, és azoknak a betegeknek, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő fertőzés szerepel (lásd 4.4 pont). A 4 mg-os napi egyszeri dózist meg lehet fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a betegségaktivitás megfelelő kontrollja napi egyszeri 2 mg-os dózissal nem érhető el. A 2 mg-os napi egyszeri dózis alkalmazását meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél a betegségaktivitás tartós kontrollja a napi egyszeri 4 mg-os dózissal elérhető, és akik alkalmasak a dózis csökkentésére (lásd 5.1 pont).

A tartós terápiás válasz elérése után a relapszus elkerülése érdekében javasolt a kezelést legalább több hónapig folytatni. A kezelés előnyeit és kockázatait rendszeres időközönként, egyénenként újra kell értékelni.

Meg kell fontolni a kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél 36 hetes kezelés után nem mutatkozik terápiás előny.

#### *Juvenilis idiopathiás arthritis (2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb életkor)*

A baricitinib javasolt dózisa a 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél 4 mg naponta egyszer. A 10 kg vagy annál nagyobb de 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében a javasolt dózis 2 mg naponta egyszer.

Meg kell fontolni a kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél 12 hetes kezelés után nem mutatkozik terápiás előny.

#### *A kezelés megkezdése*

A kezelés nem kezdhető el azoknál a betegeknél, akiknél az abszolút lymphocytaszám (*absolute lymphocyte count*, ALC) kevesebb mint  $0,5 \times 10^9$  sejt/l, az abszolút neutrophilszám (*absolute neutrophil*

count, ANC) kevesebb mint  $1 \times 10^9$  sejt/l, vagy a haemoglobin érték kisebb mint 80 g/l. A kezelés elkezdhető, ha az értékek ezen határértékek fölé emelkedtek (lásd 4.4 pont).

#### Dóziscsökkentés

Az erős organikus anion-transzporter-3- (Organic Anion Transporter 3, OAT3) inhibitorokat, például probenecidet szedő betegeknél, vagy 30 és 60 ml/perc közötti kreatinin-clearance esetén gyermekeknél és serdülőknél a baricitinib javasolt dózisát a felére kell csökkenteni, felnőtt betegeknél pedig a javasolt dózis 2 mg (lásd 4.5 pont).

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

A javasolt dózis felnőtt betegeknél 30 és 60 ml/perc közötti kreatinin-clearance esetén 2 mg naponta egyszer. Gyermekeknél és serdülőknél 30 és 60 ml/perc közötti kreatinin-clearance esetén a baricitinib javasolt dózisát a felére kell csökkenteni. A baricitinib alkalmazása nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e  $<30$  ml/perc (lásd 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges. A baricitinib alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

##### *Idősek*

A klinikai tapasztalat a 75 éves vagy annál idősebb betegekkel nagyon korlátozott.

##### *Gyermekek (2 évesnél fiatalabbak)*

A baricitinib biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél történő adagolásra vonatkozó információkat lásd fent a 4.2 pontban.

A baricitinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, alopecia areatában szenvedő gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A baricitinibet naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül kell bevenni, a nap folyamán bármikor.

##### *Alternatív alkalmazási mód gyermekeknél*

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, fontolóra vehető a tablettát vízben történő diszpergálása. A tablettát diszpergálásához csak víz használható. Csak az adott dózishoz szükséges számú tablettát szabad diszpergálni.

Ha bármilyen okból nem kerül beadásra a teljes szuszpenzió, ne diszpergáljon vagy adjon be további tablettát, hanem várja meg a következő dózis tervezett beadásának idejét.

A gyógyszer alkalmazás előtti diszpergálására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A baricitinib a következő esetekben csak akkor alkalmazható, ha a betegek számára nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva:

- a 65 évesek és annál idősebb betegek;
- olyan betegek, akiknek az anamnézisében atheroscleroticus cardiovascularis betegség vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényező (pl. az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzók) szerepel;
- a malignus betegségek kockázati tényezőivel rendelkező betegek (pl. fennálló malignus betegség vagy az anamnézisben szereplő malignus betegség).

##### Janus-kináz- (JAK) gátlók alkalmazása 65 éves vagy annál idősebb betegeknél

Figyelembe véve a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE), a malignus betegségek, a súlyos fertőzések és az összes okból bekövetkező mortalitás fokozott kockázatát a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél, amint azt egy, a tofacitinibbel (egy másik JAK-gátlóval) végzett nagy, randomizált vizsgálatban megfigyelték, a baricitinib csak akkor alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

##### Fertőzések

Súlyos és esetenként halálos kimenetelű fertőzésekről számoltak be más JAK-gátlókkal kezelt betegeknél.

A baricitinibbel kapcsolatosan nagyobb gyakorisággal jelentkeztek fertőzések, például felső légúti fertőzések a placebohoz képest (lásd 4.8 pont). Rheumatoid arthritises betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a metotrexáttal történő kombináció esetén nagyobb gyakorisággal jelentkeztek fertőzések, mint a baricitinib-monoterápia esetén.

A kezelés kockázatait és előnyeit gondosan kell mérlegelni a baricitinib-kezelés megkezdése előtt azoknál a betegeknél, akik aktív, krónikus vagy visszatérő fertőzésekben szenvednek (lásd 4.2 pont). Fertőzés kialakulása esetén a beteget gondosan kell monitorozni, és a kezelést átmenetileg le kell állítani, ha a beteg nem reagál a standard terápiára. A kezelés csak a fertőzés gyógyulását követően indítható újra.

Mivel az időseknél és általában a diabetesben szenvedő betegek körében nagyobb a fertőzések előfordulási gyakorisága, az idősek és a diabetesben szenvedő betegek kezelése során körültekintően kell eljárni. A 65 évesnél idősebb betegeknél a baricitinib csak akkor szabad alkalmazni, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

##### *Tuberculosis*

A kezelés megkezdése előtt a betegeket szűrni kell tuberculosisra. A baricitinib nem adható aktív tuberculosisban szenvedő betegeknél. A korábban kezelt, látens tuberculosisban szenvedő betegeknél meg kell fontolni az antituberculosicus kezelés alkalmazását a kezelés megkezdése előtt.

##### Hematológiai eltérések

A klinikai vizsgálatokban  $1 \times 10^9$  sejt/l-nél kevesebb abszolút neutrophilszám (ANC),  $0,5 \times 10^9$  sejt/l-nél kevesebb abszolút lymphocytaszám (ALC) és 80 g/l-nél alacsonyabb hemoglobinszint előfordulását jelentették.

A kezelést nem szabad elkezdni vagy átmenetileg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél a rutin betegvizsgálat során az ANC  $< 1 \times 10^9$  sejt /l, az ALC  $< 0,5 \times 10^9$  sejt /l vagy a haemoglobin  $< 80$  g/l értéket észlelték (lásd 4.2 pont).

Rheumatoid arthritisben szenvedő idős betegeknél a lymphocytosis kockázata fokozott. Lymphoproliferatív zavarok ritka eseteit jelentették.

### Vírus-reaktiváció

A klinikai vizsgálatokban vírus-reaktivációt, köztük herpes vírus- (pl. herpes zoster, herpes simplex) reaktiváció eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Rheumatoid arthritises betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban herpes zostert gyakrabban jelentettek olyan 65 éves vagy idősebb betegeknél, akiket korábban mind biológiai, mind hagyományos, szintetikus DMARD-okkal kezeltek. Ha a betegnél herpes zoster alakul ki, a kezelést átmenetileg le kell állítani az epizód gyógyulásáig.

A vírusos hepatitisz szűrését a baricitinib-kezelés megkezdése előtt a klinikai irányelveknek megfelelően el kell végezni. Az igazoltan aktív hepatitis B- vagy C-fertőzésben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. Azok a betegek, akik hepatitis C-antitest pozitívak, de hepatitis C-vírus-RNS-negatívak voltak, részt vehettek a vizsgálatokban. Azok a betegek, akiknél kimutatták a hepatitis B „surface” antitestet és a hepatitis B „core” antitestet, hepatitis B „surface” antigén nélkül, szintén részt vehettek a vizsgálatokban; ilyen betegeknél monitorozni kell a hepatitis B-vírus (HBV) DNS-expresszióját. HBV DNS kimutatása esetén hepatológussal kell konzultálni, hogy szükség van-e a kezelés megszakítására.

### Vakcináció

Nem állnak rendelkezésre adatok baricitinibbel kezelt betegeknél az élő vakcinával történő oltásra adott válaszra vonatkozóan. Az élő, attenuált vakcinák alkalmazása a baricitinib-kezelés alatt, vagy közvetlenül előtte nem javasolt. A kezelés megkezdése előtt valamennyi betegnél, de különösen a gyermekeknél és serdülőknél ajánlott, hogy kapják meg a hatályos immunizációs irányelveknek megfelelő valamennyi oltást.

### Lipidek

A baricitinibbel kezelt gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtt betegeknél a vér lipidparamétereinek dóziszfüggő emelkedését jelentették (lásd 4.8 pont). Felnőtteknél a megemelkedett LDL-koleszterin-érték a sztatin-kezelés hatására a kezelés előtti szintre csökkent. Mind a gyermekeknél és serdülőknél, mind a felnőtt betegeknél a lipidparamétereket a kezelés elkezdése után körülbelül 12 héttel ellenőrizni kell, és ezt követően a beteget a hyperlipidaemiára vonatkozó nemzetközi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

### Májtranszaminázszintek emelkedése

A szérum glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT [ALAT]) és glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT [ASAT]) szintjének dóziszfüggő aktivitásnövekedéséről számoltak be a baricitinibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A klinikai vizsgálatokban a GPT- és a GOT-értékek normál érték felső határának (upper limit of normal, ULN) 5-szörösét, illetve 10-szeresét elérő, vagy azt meghaladó emelkedését jelentették. Rheumatoid arthritises betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a metotrexáttal történő kombináció esetén a baricitinib-monoterápiával összehasonlítva nagyobb gyakorisággal fordult elő májtranszamináz-emelkedés (lásd 4.8 pont).

Ha a beteg rutin vizsgálata során a GPT vagy a GOT szintjének emelkedése észlelhető és a gyógyszer által kiváltott májkárosodás feltételezhető, a kezelést átmenetileg le kell állítani, amíg ezt a diagnózist ki nem zárják.

## Malignus betegségek

Az immunmodulánsok fokozhatják a malignus betegségek, köztük a lymphoma kockázatát. Lymphoma és egyéb malignus betegségek előfordulásáról számoltak be JAK-gátlókat, például baricitinibet kapó betegeknél.

Egy tofacitinibbel (egy másik JAK-gátló) végzett nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban az 50 éves vagy annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező, rheumatoid arthritises betegeknél a malignitások különösen a tüdőrák, a lymphoma és a nem melanoma típusú bőrrák (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) nagyobb arányát figyelték meg a tofacitinibbel kezelt betegeknél, mint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél.

A 65 évesnél idősebb betegeknél, az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegeknél, valamint az egyéb malignus betegségek kockázati tényezőivel (pl. meglevő malignus betegség vagy az anamnézisben szereplő malignus betegség) rendelkező betegeknél a baricitinib csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Ajánlatos a bőr rendszeres, időszakonkénti vizsgálata minden betegnél, különösen azoknál, akiknél fennállnak a bőrrák kockázati tényezői.

## Vénás thromboembolia

A baricitinib rheumatoid arthritises betegeken végzett retrospektív megfigyeléses vizsgálatában a vénás thromboemboliás események (*venous thromboembolic events*, VTE) nagyobb arányát figyelték meg, mint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Egy nagyméretű, randomizált, aktív kontrollos, tofacitinibbel (egy másik JAK-gátló) végzett vizsgálatban az 50 éves vagy annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező, rheumatoid arthritises betegeknél a VTE, beleértve a mélyvénás thrombosit (*deep venous thrombosis*, DVT) és a pulmonalis emboliát (*pulmonary embolism*, PE) dózisfüggően nagyobb arányát figyelték meg a tofacitinibbel kezelt betegeknél, mint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél.

A cardiovascularis vagy a malignus betegségek kockázati tényezőivel (lásd 4.4 pont: „Súlyos nemkívánatos cardiovascularis események [*major adverse cardiovascular event*, MACE] és Malignus betegségek) rendelkező betegeknél a baricitinib csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

A cardiovascularis vagy a malignus betegségek kockázati tényezőin kívüli, ismert VTE kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a baricitinibet körültekintően kell alkalmazni. A cardiovascularis vagy a malignus betegségek kockázati tényezőin kívüli kockázati tényezők közé tartoznak az anamnézisben szereplő VTE, a nagyobb műtéten átesett betegek, az immobilizáció, a kombinált hormonális fogamzásgátlók vagy a hormonpótló kezelés alkalmazása és az örökletes véralvadási zavar.

A betegeket a baricitinib-kezelés alatt rendszeresen újra meg kell vizsgálni, hogy felmérjék a VTE kockázatának változását.

VTE jeleit és tüneteit mutató betegeket azonnal meg kell vizsgálni, és a VTE gyanúja esetén az érintett betegeknél abba kell hagyni a baricitinib-kezelést, függetlenül a dózistól vagy az indikációtól.

## Súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE)

A baricitinib rheumatoid arthritises betegeken végzett retrospektív megfigyeléses vizsgálatában a MACE nagyobb arányát figyelték meg, mint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél.



Egy nagyméretű, randomizált, aktív kontrollos, tofacitinibbel (egy másik JAK-gátló) végzett vizsgálatban az 50 éves vagy annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező, rheumatoid arthritises betegeknek a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE), azaz a cardiovascularis eredetű halálozás, a nem halálos myocardialis infarctus (MI) és a nem halálos stroke nagyobb arányát figyelték meg a tofacitinibbel kezelt betegeknek, mint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknek.

Ezért, a 65 évesnél idősebb betegeknek, az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegeknek, valamint olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében atheroscleroticus cardiovascularis betegség vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényező szerepel, a baricitinib csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

### Laboratóriumi monitorozás

#### **1 táblázat Laboratóriumi mérések és a monitorozásra vonatkozó irányelvek**

<b>Laboratóriumi mérések</b>	<b>Beavatkozás</b>	<b>Monitorozásra vonatkozó irányelv</b>
Lipidparaméterek	A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó nemzetközi klinikai irányelvek szerint kell kezelni.	12 héttel a kezelés megkezdését követően, majd azt követően a hyperlipidaemiára vonatkozó nemzetközi klinikai irányelveknek megfelelően.
Abszolút neutrophilszám (ANC)	A kezelést meg kell szakítani, ha az ANC $<1 \times 10^9$ sejt/l, és akkor indítható újra, ha az ANC ezen értéket ismét meghaladja.	A kezelés megkezdése előtt, majd azt követően a rutin betegvizsgálat szerint.
Abszolút lymphocytaszám (ALC)	A kezelést meg kell szakítani, ha az ALC $<0,5 \times 10^9$ sejt/l, és akkor indítható újra, ha az ALC ezen értéket ismét meghaladja.	
Haemoglobin (Hb)	A kezelést meg kell szakítani, ha a Hb $<80$ g/l, és akkor indítható újra, ha a Hb ezen értéket ismét meghaladja.	
Májtranszaminázok	Gyógyszer által kiváltott májkárosodás gyanúja esetén a kezelést átmenetileg le kell állítani.	

### Immunszuppresszív gyógyszerek

Nem javasolt a biológiai DMARD-okkal, biológiai immunmodulánsokkal vagy egyéb Janus-kináz- (JAK) inhibitorokkal történő kombináció, mivel az additív immunszuppresszió kockázata nem zárható ki.

Rheumatoid arthritis és juvenilis idiopathiás arthritis esetén a baricitinibnek a metotrexáton kívül más potens immunszuppresszív gyógyszerekkel (pl. azatioprin, takrolimus, ciklosporin) történő együttes alkalmazására vonatkozó adatok korlátozottak. Ilyen kombinációk alkalmazása során óvatosság szükséges (lásd 4.5 pont).

Atópiás dermatitis és alopecia areata esetén a baricitinib ciklosporinnal vagy más potens immunszuppresszív gyógyszerrel történő együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért az ezekkel történő kombináció nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

## Túlérzékenység

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során a baricitinib alkalmazásával kapcsolatos túlérzékenységi esetekről számoltak be. Amennyiben bármilyen súlyos allergiás vagy anafilaxiás reakció jelentkezik, a kezelést azonnal abba kell hagyni.

## Diverticulitis

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő jelentésekben diverticulitis és gastrointestinalis perforatio eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). A baricitinibet óvatosan kell alkalmazni diverticulosisban szenvedőknél, és különösen az olyan betegeknél, akik tartósan kapnak egyidejűleg olyan gyógyszert is, amellyel fokozott a diverticulitis kockázata – nem-szteroid gyulladásgátlót, kortikoszteroidot vagy opioidot. Azokat a betegeket, akiknél újonnan kialakult abdominalis jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul ki kell vizsgálni a diverticulitis vagy gastrointestinalis perforatio korai diagnosztizálása érdekében.

## Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás kölcsönhatások

#### *Immunszuppresszív gyógyszerek*

A biológiai DMARD-okkal, biológiai immunmodulánsokkal vagy más JAK-gátlókkal történő kombinációt nem vizsgálták. Rheumatoid arthritis és juvenilis idiopathiás arthritis esetén a baricitinib potens immunszuppresszív gyógyszerekkel, mint azatioprinnel, takrolimusszal vagy ciklosporinnal történő alkalmazása a klinikai vizsgálatokban korlátozott volt, így az additív immunszuppresszió kockázata nem zárható ki. Atópiás dermatitis és alopecia areata esetén a baricitinib ciklosporinnal vagy más potens immunszuppresszív gyógyszerrel történő együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért az ezekkel a gyógyszerekkel történő kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

### Egyéb gyógyszereknek a baricitinib farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatása

#### *Transzporterek*

*In vitro*, a baricitinib az organikus anion-transzporter- (OAT) 3, a P-glikoprotein (Pgp), az emlőrákrezisztencia-protein (breast cancer resistance protein, BCRP) és a multidrog- és toxikuskomponens-kilökő protein (multidrug and toxic extrusion protein, MATE)2-K szubsztrátja. Egy klinikai farmakológiai vizsgálatban a probenecid (egy OAT3-inhibitor erős gátló potenciállal) adása eredményeként a baricitinib  $AUC_{(0-\infty)}$  értéke kb. a 2-szeresére nőtt a  $t_{max}$  vagy  $C_{max}$  változása nélkül. Ebből következően az erős gátló potenciállal rendelkező OAT3-inhibitorokat, pl. probenecidet szedő betegeknél a baricitinib javasolt dózisát a felére kell csökkenteni (lásd 4.2 pont). Kisebb gátló potenciállal rendelkező OAT3-inhibitorokkal nem végeztek klinikai farmakológiai vizsgálatot. A leflunomid prodrug gyorsan teriflunomiddá alakul át, amely gyenge OAT3-inhibitor, ezért a baricitinib-expozíció megnövekedését okozhatja. Mivel kifejezetten erre irányuló interakciós vizsgálatokat nem végeztek, a baricitinib és a leflunomid vagy teriflunomid együttes alkalmazása során óvatosan kell eljárni. Az OAT3-inhibitor ibuprofennel és diklofenákkal való együttes alkalmazás a baricitinib-expozíció növekedéséhez vezethet, ugyanakkor az OAT3-gátló potenciáljuk a probenecidhez viszonyítva kisebb, ezért klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható. A baricitinib együttdása ciklosporinnal (Pgp/BCRP inhibitor) vagy metotrexáttal (számos transzporter, köztük az OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 és MRP4 szubsztrátja) nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a baricitinib expozícióját.

#### *Citokróm P450 enzimek*

*In vitro*, a baricitinib egy citokróm P450 enzim (CYP)3A4-szubsztrát, bár a beadott dózis kevesebb mint 10%-a metabolizálódik oxidáción keresztül. A klinikai farmakológiai vizsgálatokban a baricitinib ketokonazzal (erős CYP3A-inhibitor) történő együttadása nem eredményezett klinikailag jelentős hatást a baricitinib farmakokinetikájára. A baricitinib flukonazzal (mérsékelt CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-inhibitor) vagy rifampicinnel (erős CYP3A-induktor) történő együttadása nem eredményezett klinikailag jelentős változást a baricitinib-expozícióban.

#### *A gyomor-pH-t módosító szerek*

Az omeprazol adását követően megemelkedett gyomor-pH nem okozott klinikailag jelentős hatást a baricitinib-expozícióra.

#### A baricitinibnek egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatása

#### *Transzporterek*

*In vitro*, klinikailag releváns koncentrációnál a baricitinib nem inhibitora az OAT1, OAT2, OAT3, organikus kationos transzporter (organic cationic transporter, OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 és MATE2-K transzportereknek. A baricitinib klinikailag jelentős inhibitora lehet az OCT1-nek, mindazonáltal jelenleg nincsenek olyan ismert szelektív OCT1-szubsztrátok, melyekkel kapcsolatban klinikailag szignifikáns interakció lenne várható. A klinikai farmakológiai vizsgálatokban nem észleltek az expozícióra gyakorolt klinikailag jelentős hatásokat, ha a baricitinibet digoxinnal (Pgp szubsztrát) vagy metotrexáttal (számos transzporter szubsztrátja) adták együtt.

#### *Citokróm P450 enzimek*

A klinikai farmakológiai vizsgálatokban a baricitinib együttadása a CYP3A-szubsztrát szimvasztatinnal, etinil-ösztadiollal vagy levonorgesztrellel nem okozott jelentős változást ezen gyógyszerek farmakokinetikájában.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Kimutatták, hogy a JAK/STAT-út szerepet játszik a sejtadhézióban és a sejt polaritásban, ami befolyásolhatja a korai embrionális fejlődést. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a baricitinib terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A baricitinib teratogén volt patkányoknál és nyulaknál. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a baricitinib károsan befolyásolhatja a csontfejlődést *in utero* nagyobb dózisok esetén.

A baricitinib terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően legalább 1 hétig. Ha a beteg a baricitinib szedése alatt teherbe esik, a szülőket tájékoztatni kell a lehetséges magzati kockázatokról.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a baricitinib/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatokra vonatkozó farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt mutatták, hogy a baricitinib kiválasztódik a tejbe (lásd 5.3 pont).

Az újszülöttre/csecsemőre kifejtett kockázat nem zárható ki, így a baricitinib szoptatás alatt nem alkalmazható. A kezelés megkezdése előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

## Termékenység

Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a baricitinib potenciálisan csökkentheti a nőstények termékenységét a kezelés alatt, de a hímek spermatogenezisére kifejtett hatást nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A baricitinib nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonsági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, baricitinibbel összefüggő mellékhatások az emelkedett LDL-koleszterinszint (26,0%), a felső légúti fertőzések (16,9%), a fejfájás (5,2%), a herpes simplex (3,2%) és a húgyúti fertőzések (2,9%) voltak. Súlyos pneumonia és súlyos herpes zoster nem gyakran fordult elő rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Becsült gyakoriság: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Ahol másként nincs jelezve, a 2. táblázatban szereplő gyakorisági adatok a rheumatoid arthritises, az atópiás dermatitises és az alopecia areatában szenvedő felnőtt betegek klinikai vizsgálataiból és/vagy a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származó összesített adatain alapulnak; ahol a gyakoriság az egyes betegségek esetén jelentősebb mértékben eltérő, ott a megfelelő adat a táblázat alatt, lábjegyzetben van megadva.

### **2. táblázat Mellékhatások**

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	felső légúti fertőzések	herpes zoster <sup>b</sup> herpes simplex gastroenteritis húgyúti fertőzések pneumonia <sup>d</sup> folliculitis <sup>g</sup>	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		thrombocytosis >600×10 <sup>9</sup> sejt/l <sup>a,d</sup>	neutropenia <1×10 <sup>9</sup> sejt/l <sup>a</sup>
Immunrendszeri betegségek és tünetek			arcduzzanat urticaria
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypercholesterinaemia <sup>a</sup>		hypertriglyceridaemia <sup>a</sup>
Idegrendszeri betegségek és tünetek		fejfájás	
Érbetegségek és tünetek			mélyvénás thrombosis <sup>b</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolia <sup>f</sup>

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hányinger <sup>d</sup> hasi fájdalom <sup>d</sup>	diverticulitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		emelkedett GPT $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a,d}}$	emelkedett GOT $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a,e}}$
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		bőrkiütés acne <sup>c</sup>	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett kreatin-foszfokináz-szint $> 5 \times \text{ULN}^{\text{a,c}}$	testtömeg-növekedés

<sup>a</sup> A laboratóriumi monitorozás során észlelt változásokat is beleértve (lásd a lenti szöveget).

<sup>b</sup> A herpes zoster és a mélyvénás thrombosis gyakorisága a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokon alapul.

<sup>c</sup> A rheumatoid arthritises betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az acne és a normál érték felső határának 5-szörösét meghaladó ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) kreatin-foszfokináz-szint-emelkedés gyakorisága a nem gyakori kategóriába esett.

<sup>d</sup> Az atópiás dermatitises betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a hányinger és a  $\geq 3 \times \text{ULN}$  GPT-szint-emelkedés gyakorisága a nem gyakori kategóriába esett. Az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a hasi fájdalom gyakorisága a nem gyakori kategóriába esett. Az atópiás dermatitises és az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a pneumonia és a  $600 \times 10^9$  sejt/l feletti thrombocytosis gyakorisága a nem gyakori kategóriába esett.

<sup>e</sup> Az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a normál érték felső határának 3-szorosát elérő vagy meghaladó ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) GOT-szint gyakorisága a gyakori kategóriába esett.

<sup>f</sup> A pulmonalis embolia gyakorisága a rheumatoid arthritises és az atópiás dermatitises betegekkel végzett klinikai vizsgálatokon alapul.

<sup>g</sup> A folliculitist az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban figyelték meg. Általában a haj visszánövésével összefüggésben lévő fejbőri régióra lokalizálódott.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

Rheumatoid arthritis-es betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a korábban nem kezelt betegeknél az 52 hét során a hányinger gyakorisága nagyobb volt a metotrexát-baricitinib kombinációs kezelés során (9,3%), mint az önmagában alkalmazott metotrexát (6,2%), illetve az önmagában alkalmazott baricitinib (4,4%) esetén. A rheumatoid arthritises, az atópiás dermatitises és az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatok összesített adatai szerint a hányinger leggyakrabban a kezelés első 2 hetében fordult elő.

A hasi fájdalom esetei rendszerint enyhék és átmenetiek voltak, nem jártak fertőző vagy gyulladásoz gastrointestinalis megbetegedésekkel, és nem vezettek a kezelés megszakításához.

#### *Fertőzések*

A rheumatoid arthritises, az atópiás dermatitises és az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatok összesített adatai szerint a legtöbb infekció súlyossága enyhe vagy közepesen súlyos volt. Azokban a vizsgálatokban, amelyekben mindkét dózist vizsgálták, a 4 mg-os csoportban a betegek 31,0%-ánál, a 2 mg-os csoportban a betegek 25,7%-ánál és a placebocsoportban a betegek 26,7%-ánál jelentettek fertőzést. A rheumatoid arthritises betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban metotrexáttal történő kombináció esetén nagyobb gyakorisággal jelentkeztek fertőzések, mint a baricitinib-monoterápia esetén. A herpes zoster gyakorisága a rheumatoid arthritis esetén a gyakori, az atópiás dermatitis esetén a nagyon ritka és az alopecia areata esetén a nem gyakori kategóriába esett. Az atópiás dermatitises betegekkel

végzett klinikai vizsgálatokban kevesebb antibiotikum-kezelést igénylő bőrfertőzés volt a baricitinib esetén, mint a placebo esetén.

A baricitinib-kezelés mellett bekövetkező súlyos fertőzések előfordulási gyakorisága hasonló volt, mint a placebo esetén. A súlyos infekciók aránya a hosszú távú kezelés során stabil maradt. A súlyos infekciók teljes incidenciája a klinikai vizsgálati program során a rheumatoid arthritis esetén 3,2/100 betegév, az atópiás dermatitis esetén 2,1/100 betegév, míg az alopecia areata esetén 0,8/100 betegév volt. Súlyos pneumonia és súlyos herpes zoster nem gyakori gyakorisággal fordult elő rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél.

#### *Májtranszaminázszintek emelkedése*

A klinikai vizsgálatokban a szérum-GPT- és -GOT-aktivitás dózisfüggő növekedését jelentették a 16 hétnél hosszabb időtartamú vizsgálatokban. Az átlagos GPT/GOT-emelkedés az idő előrehaladtával stabil maradt. A normál érték felső határának 3-szorosát elérő vagy azt meghaladó ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) májtranszaminázszint-emelkedés legtöbb esete tünetmentes és átmeneti jellegű volt.

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a baricitinib potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel, például metotrexáttal kombinációban történő alkalmazása növelte ezen értékek megemelkedésének gyakoriságát.

#### *Lipidszint-emelkedés*

A rheumatoid arthritises, az atópiás dermatitises és az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatok összesített adatai szerint a baricitinib-kezeléssel összefüggésben dózisfüggő mértékben emelkedtek a lipidparaméterek, az össz-koleszterint, az LDL-koleszterint és a HDL-koleszterint is beleértve. Az LDL/HDL-arány nem változott. Rheumatoid arthritises betegekkel végzett vizsgálatokban, beleértve a hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatot is az emelkedést a 12. hétnél figyelték meg, és az érték ezt követően a kiindulásinál magasabb értéken stabilizálódott. Atópiás dermatitisben és alopecia areatában szenvedő betegek esetén az összkoleszterin és az LDL-koleszterin átlagos szintje az 52. hétig növekedett. A rheumatoid arthritises betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a baricitinib-kezelés a trigliceridszint dózisfüggő emelkedésével járt. Az atópiás dermatitises és az alopecia areatás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban nem emelkedett a trigliceridszint.

Az LDL-koleszterinszint-emelkedés sztatín-kezelés hatására a kezelés előtti szintre csökkent.

#### *Kreatin-foszfokináz (creatine phosphokinase, CPK)*

A baricitinib-kezelés a CPK-szint dózisfüggő emelkedésével járt. Az átlagos CPK-szint a 4. héten emelkedett volt, és az érték ezt követően a kiindulásinál magasabb értéken maradt. Az összes indikációra kiterjedő klinikai vizsgálatokban a legtöbb esetben a normál érték felső határának 5-szörösét meghaladó ( $>5 \times \text{ULN}$ ) CPK-szint-emelkedés átmeneti volt, és nem tette szükségessé a kezelés leállítását.

A klinikai vizsgálatok során nem fordult elő rhabdomyolysis igazolt esete.

#### *Neutropenia*

Az átlagos neutrophilszám-csökkenés a 4. héten alakult ki, és az érték az idő előrehaladtával a kiindulásinál alacsonyabb értéken stabilizálódott. Nem volt egyértelmű kapcsolat a neutropenia és a súlyos infekciók előfordulása között. A klinikai vizsgálatokban azonban a kezelést  $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  sejt/l esetén leállították.

#### *Thrombocytosis*

Az átlagos thrombocytaszám dózisfüggő növekedését figyelték meg, és ez az idő előrehaladtával a kiindulási értéknél magasabb értéken stabilizálódott.

## Gyermekek és serdülők

### *Juvenilis idiopathiás arthritis*

A juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálati programjában összesen 220, 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb beteg kapta a baricitinib valamelyik dózisát, ami 326 betegévnnyi expozíciónak felel meg.

A juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatának placebokontrollos, kettős vak, randomizált, megvonásos időszakában a baricitinibbel kezelt gyermekeknél és serdülőknél (n=82) a fejfájás nagyon gyakori volt (11%), a <math><1000\text{ sejt/mm}^3</math>-es neutropenia gyakori volt (2,4%, egy beteg) és a pulmonalis embolia gyakori volt (1,2%, egy beteg).

### *Gyermekkori atópiás dermatitis*

A gyermekeknél és serdülőknél végzett biztonságossági értékelés a III. fázisú BREEZE-AD-PEDS-vizsgálat biztonságossági adatain alapul, amelyben 466, 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb beteg kapta a baricitinib valamelyik dózisát. Összességében ezeknél a betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez. A neutropenia (<math><1 \times 10^9</math> sejt/l) gyakoribb volt (1,7%), mint a felnőtteknél.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatokban felnőtt betegeknek legfeljebb 40 mg-os egyszeri dózisokat, és legfeljebb napi 20 mg-os többszöri dózisokat adtak 10 napon át dózislimitáló toxicitás jelentkezése nélkül. Specifikus toxicitást nem azonosítottak. Az egyszeri 40 mg-os dózissal kezelt egészséges önkéntesek farmakokinetikai adatai arra utalnak, hogy a beadott dózis több mint 90%-a várhatóan 24 órán belül eliminálódik. Túlادagolás esetén javasolt a beteg monitorozása a mellékhatások jeleinek és tüneteinek irányába. Mellékhatások jelentkezése esetén a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszánsok, ATC-kód: L04AA37

#### Hatásmechanizmus

A baricitinib a Janus-kináz (JAK)1 és JAK2 szelektív és reverzibilis inhibitora. Izolált enzim assay-ekben a baricitinib gátolta a JAK1, a JAK2, a tirozin-kináz 2 és a JAK3 aktivitását, 5,9; 5,7; 53 és >400 nM-os IC<sub>50</sub> értékekkel.

A Janus-kinázok- (JAK) enzimek, amelyek a sejt felszíni receptoraiból származó intracelluláris jeleket alakítják át számos, a haemopoesisben, gyulladásban és immunműködésben szerepet játszó citokin és növekedési faktor számára. Az intracelluláris jelátviteli úton a JAK-enzimek foszforilálják és aktiválják az ún. STAT-okat (signal transducers and activators of transcription), amelyek aktiválják a génexpressziót a sejten belül. A baricitinib modulálja ezeket a jelátviteli utakat a JAK1 és JAK2 enzimaktivitásának részleges gátlásával, ezzel csökkentve a STAT-ok foszforilációját és aktivációját.

## Farmakodinámiás hatások

### *Az IL-6 által indukált STAT3-foszforiláció gátlása*

A baricitinib adása az IL-6 által indukált STAT3-foszforiláció dózisfüggő gátlását eredményezte egészséges alanyok teljes vérében, a maximális gátló hatás a beadás után 2 órával volt megfigyelhető, mely 24 óra múlva visszatért a kiindulás közeli értékre.

### *Immunglobulinok*

A szérumszintek átlagos IgG-, IgM- és IgA-értékei a kezelés megkezdését követő 12. hétre csökkentek, és ezt követően a kiindulásinál alacsonyabb értéken stabilizálódtak legalább 104 héten át. A legtöbb betegnél az immunglobulin-szintek változása a normál referenciatartományon belül maradt.

### *Lymphocyták*

Az átlagos abszolút lymphocytaszám a kezelés megkezdése után 1 héttel megemelkedett, 24 hét múlva a kiindulási értékre tért vissza, és ezt követően stabil maradt legalább 104 héten át. A legtöbb betegnél a lymphocytaszám változása a normál referenciatartományon belül maradt.

### *C-reaktív protein*

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek a szérumszintek C-reaktív protein- (CRP) szintjének csökkenését figyelték meg már a kezelés megkezdése után 1 héttel, és ez az adagolás során végig fennmaradt.

### *Kreatinin*

Klinikai vizsgálatokban a baricitinib átlagosan 3,8 µmol/l-es szérumszint-emelkedést okozott kéthetes kezelést követően, ami ezután stabil maradt. Ennek oka az lehet, hogy a baricitinib a renális tubulusokban gátolja a kreatinin kiválasztását. Emiatt a szérumszintek alapján becsült glomeruláris filtrációs ráta enyhén csökkent lehet, anélkül, hogy a vesefunkció aktuálisan csökkenne vagy a vesét érintő mellékhatások jelentkezzenek. Alopecia areata esetén a szérumszintek átlagos szintje az 52. hétig növekedett. Atópiás dermatitis és alopecia areata esetén a baricitinib-kezelés a (glomeruláris filtrációs ráta becslésére is használt) cisztatin-C szintjének csökkenésével járt együtt a 4. héten, ami ezt követően nem csökkent tovább.

### *In vitro bőrmodellek*

Egy gyulladást elősegítő citokinekkal (azaz IL-4, IL-13, IL-31) kezelt, *in vitro* emberi bőrmodellekben a baricitinib csökkentette az epidermális keratinocita pSTAT3 expresszióját, valamint növelte a bőr barrierfunkciójában és az atópiás dermatitis patogenezisében szerepet játszó, filaggrin nevű fehérje expresszióját.

## Vakcina-vizsgálat

A baricitinibnek a nem élő kórokozót tartalmazó vakcinák humorális immunválaszra kifejtett hatását 106, 2 vagy 4 mg stabil baricitinib-kezelésben részesülő, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél vizsgálták, akik inaktivált pneumococcus vagy tetanus oltásban részesültek. A betegek többsége (n = 94) egyidejűleg metotrexát-kezelést is kapott. A teljes populációra vonatkoztatva, a pneumococcus vakcináció kielégítő IgG immunválaszt eredményezett a betegek 68%-ánál (95%-os CI: 58,4%; 76,2%). A betegek 43,1%-ánál (95%-os CI: 34%; 52,8%) a tetanus vakcinációra kielégítő immunválaszt értek el.

## Klinikai hatásosság

### *Rheumatoid arthritis*

A naponta egyszer adott baricitinib hatásosságát és biztonságosságát 4, III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban értékelték közepesen súlyos vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeknek, akiket az ACR/EULAR 2010 kritériumok alapján diagnosztizáltak (3. táblázat). A beálogatáskor legalább 6 érzékeny és 6 duzzadt ízület jelenlétére volt szükség. Minden



olyan beteg, aki befejezte ezeket a vizsgálatokat, bekerülhetett a legfeljebb 7 éves további kezelésből álló hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba.

### 3. táblázat A klinikai vizsgálatok összefoglalása

Vizsgálat neve (időtartam)	Populáció (betegszám)	Kezelési karok	A fő kimeneteli értékek összefoglalása
RA-BEGIN (52 hét)	MTX-szel korábban nem kezelt betegek <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib 4 mg QD</li> <li>• Baricitinib 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elsődleges végpont: ACR20 a 24. héten</li> <li>• Fizikális funkció (HAQ-DI)</li> <li>• Radiológiai progresszió (mTSS)</li> <li>• Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 hét)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg SC Q2W</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Minden beteg MTX bázisterápián</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elsődleges végpont: ACR20 a 12. héten</li> <li>• Fizikális funkció (HAQ-DI)</li> <li>• Radiológiai progresszió (mTSS)</li> <li>• Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI)</li> <li>• Reggeli ízületi merevség</li> </ul>
RA-BUILD (24 hét)	cDMARD-IR <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib 4 mg QD</li> <li>• Baricitinib 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>cDMARDs<sup>5</sup> bázisterápia, ha a vizsgálatba való bekerüléskor a beteg stabil volt a cDMARD kezeléssel</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elsődleges végpont: ACR20 a 12. héten</li> <li>• Fizikális funkció (HAQ-DI)</li> <li>• Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI)</li> <li>• Radiológiai progresszió (mTSS)</li> <li>• Reggeli ízületi merevség</li> </ul>
RA-BEACON (24 hét)	TNF-IR <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitinib 4 mg QD</li> <li>• Baricitinib 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>cDMARD<sup>5</sup> bázisterápia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elsődleges végpont: ACR20 a 12. héten</li> <li>• Fizikális funkció (HAQ-DI)</li> <li>• Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI)</li> </ul>

Rövidítések: QD = naponta egyszer; Q2W = kéthetente egyszer; SC = subcutan; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index (Egyszerűsített Betegség Aktivitási Index); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index (Egészségfelmérő Kérdőív – rokkantsági index); mTSS = modified Total Sharp Score (Módosított teljes Sharp pontszám)

<sup>1</sup> Azok a betegek, akik 3-nál kevesebb metotrexát (MTX) dózist kaptak; korábban nem kaptak egyéb hagyományos (c) vagy biológiai (b) DMARD-okat.

<sup>2</sup> Azok a betegek, akik nem reagáltak megfelelően az MTX-re (+/-egyéb cDMARD-ra); biológiai kezelést korábban nem kaptak.

<sup>3</sup> Azok a betegek, akik nem reagáltak megfelelően  $\geq 1$  cDMARD-ra vagy azzal szemben intoleránsak voltak; biológiai kezelést korábban nem kaptak.

<sup>4</sup> Azok a betegek, akik nem reagáltak megfelelően  $\geq 1$  bDMARD-ra vagy azzal szemben intoleránsak voltak; legalább egy TNF-gátlót beleértve.

<sup>5</sup> Az egyidejűleg adott leggyakoribb cDMARD-ok közé tartozik az MTX, hidroxiklorokin, leflunomid és szulfaszalazin.

#### Klinikai válasz

A napi egyszer 4 mg baricitinibbel kezelt betegek minden vizsgálatban statisztikailag szignifikánsan nagyobb ACR20-, ACR50- és ACR70-választ adtak a 12. héten a placebohoz, az MTX-hez vagy az adalimumabhoz viszonyítva (lásd 4. táblázat). A hatásosság kialakulásához szükséges idő rövid volt a mérések során, és a szignifikánsan nagyobb válasz már akár 1 hét után is látható volt. Folyamatos, tartós

válaszarányt figyeltek meg, az ACR20/50/70-válasz legalább 2 éven át fennmaradt, a hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatot is beleértve.

A 4 mg baricitinibbel önmagában, vagy cDMARD-okkal kombinációban végzett kezelés szignifikáns mértékben javította az összes egyéni ACR összetevőt, beleértve az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékeléseit, a HAQ-DI-t, a fájdalom értékelését és a CRP-t, a placebohoz, az MTX-monoterápiához vagy az adalimumabhoz viszonyítva.

A baricitinibbel kombinációban együtt alkalmazott DMARD-ok típusa alapján meghatározott alcsoportok között a hatásosság és biztonságosság tekintetében jelentős különbséget nem figyeltek meg.

#### Remisszió és alacsony betegségaktivitás

A placebohoz vagy az MTX-hez viszonyítva a 4 mg baricitinibbel kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb része érte el a remissziót (SDAI  $\leq 3,3$  és CDAI  $\leq 2,8$ ), illetve az alacsony betegségaktivitást vagy remissziót (DAS28-ESR vagy DAS28-hsCRP  $\leq 3,2$  és DAS28-ESR vagy DAS28-hsCRP  $< 2,6$ ) a 12. és 24. héten (4. táblázat).

Nagyobb arányú remissziót figyeltek meg a placebohoz képest már a 4 héten. A remisszió és az alacsony betegség aktivitási ráta legalább 2 éven át fennmaradt. A hosszú távú kiterjesztéses vizsgálat legfeljebb 6 évig tartó nyomonkövetésének adatai tartósan alacsony betegségaktivitási/remissziós rátát mutatnak.

#### 4. táblázat: Válasz, remisszió és fizikális funkció

Vizsgálat	RA-BEGIN MTX-szel korábban nem kezelt betegek			RA-BEAM MTX-IR-betegek			RA-BUILD cDMARD-IR-betegek			RA-BEACON TNF-IR-betegek		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
n	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>ACR20:</b>												
12. hét	59%	79%***	77%***	40%	70%***†	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
24. hét	62%	77%**	78%***	37%	74%***†	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
52. hét	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
<b>ACR50:</b>												
12. hét	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
24. hét	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
52. hét	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
<b>ACR70:</b>												
12. hét	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
24. hét	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
52. hét	25%	42%***	46%***		37%	31%						
<b>DAS28-hsCRP <math>\leq 3,2</math>:</b>												
12. hét	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
24. hét	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
52. hét	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
<b>SDAI <math>\leq 3,3</math>:</b>												
12. hét	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
24. hét	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
52. hét	13%	25%**	30%***		23%	18%						

Vizsgálat	RA-BEGIN MTX-szel korábban nem kezelt betegek			RA-BEAM MTX-IR-betegek			RA-BUILD cDMARD-IR-betegek			RA-BEACON TNF-IR-betegek		
<b>CDAI ≤2,8:</b>												
12. hét	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
24. hét	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
52. hét	16%	25%*	28%**		22%	18%						
<b>HAQ-DI Minimális Klinikailag Fontos Különbség (Minimum Clinically Important Difference) (a HAQ-DI pontszám ≥0,30 pontos csökkenése):</b>												
12. hét	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
24. hét	66%	77%*	74%	37%	67%***†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
52. hét	53%	65%*	67%**		61%	55%						

Megjegyzés: A válaszadók aránya minden időpontban a kezelésbe eredetileg randomizáltak számához (n) viszonyul. A kezelést felfüggesztő vagy a mentőkezelésben részesülő betegeket a továbbiakban a nem reagálók közé sorolták.

Rövidítések: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = metotrexát; PBO = Placebo  
 \* p ≤0,05; \*\* p ≤0,01; \*\*\* p ≤0,001 vs. placebo (vs. MTX a RA-BEGIN vizsgálat esetében)  
 † p ≤0,05; †† p ≤0,01; ††† p ≤0,001 vs. adalimumab

### Radiológiai válasz

A baricitinibnek a strukturális ízületi károsodás progressziójára gyakorolt hatását a RA-BEGIN, RA-BEAM és a RA-BUILD vizsgálatok során radiológiai módszerrel vizsgálták, és a módosított teljes Sharp pontszámmal (mTSS) és összetevőivel, az eróziós pontszámmal, illetve az ízületi tér szűkülésének pontszámával értékelték.

A 4 mg baricitinibbel végzett kezelés statisztikailag szignifikánsan gátolta a strukturális ízületi károsodás progresszióját (5. táblázat). Az eróziót, illetve az ízületi tér szűkülését mérő pontszámok értékelése konzisztenciát mutatott az összpontszámmal. Azoknak a betegeknek az aránya, akik esetében nem volt radiológiai progresszió (mTSS-változás ≤0), a 24., illetve az 52. héten szignifikánsan magasabb volt a 4 mg baricitinib esetében, mint a placebónál.

### 5. táblázat: Radiológiai változások

Vizsgálat	RA-BEGIN MTX-szel korábban kezelt betegek			RA-BEAM MTX-IR-betegek			RA-BUILD cDMARD-IR-betegek		
Kezelési csoport	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
<b>Módosított teljes Sharp pontszám, kiindulástól számított átlagos változás:</b>									
24. hét	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. hét	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Radiológiai progresszió-mentes betegek aránya<sup>b</sup>:</b>									
24. hét	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
52. hét	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Rövidítések: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = metotrexát; PBO = Placebo

<sup>a</sup> A placeboadatok az 52. héten lineáris extrapolációból származnak.

<sup>b</sup> A progressziómentesség definíciója: mTSS-változás ≤0.

\* p ≤0,05; \*\* p ≤0,01; \*\*\* p ≤0,001 vs. placebo (vs. MTX a RA-BEGIN vizsgálatban)

### A fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és az egészséggel kapcsolatos kimenetel

Az önmagában vagy cDMARD-okkal kombinációban adott 4 mg baricitinibbel végzett kezelés szignifikáns javulást eredményezett a fizikális funkció (HAQ-DI) és a fájdalom (0–100-as vizuális analóg skála) tekintetében a komparátorokkal (placebo, MTX, adalimumab) összehasonlítva. A javulás már az 1. héten jelentkezett, és a RA-BEGIN, ill. RA-BEAM vizsgálatokban ez a hatás akár 52 hétig is fennmaradt.

A RA-BEAM és RA-BUILD vizsgálatokban a 4 mg baricitinibbel végzett kezelés a naponta használt elektronikus betegnaplók alapján szignifikáns javulást eredményezett a reggeli ízületi merevség átlagos időtartama és súlyossága tekintetében a placebóval vagy az adalimumabbal összehasonlítva.

A baricitinibbel kezelt betegek minden vizsgálatban az életminőség javulását jelentették, amit a Rövid Egészségfelmérés [Short Form (36) Health Survey (SF-36)] fizikális komponensekre adott pontszámával (Physical Component Score) mértek, valamint javult a fáradtság is a krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőív fáradtságra vonatkozó pontszámával (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, FACIT-F) mérve.

### 4 mg vs. 2 mg baricitinib

A 4 mg-os és 2 mg-os dózis közötti hatásosságbeli különbség a legkifejezettebb a bDMARD-IR populációban volt (RA-BEACON), amelyben statisztikailag szignifikáns mértékben javultak az ACR összetevők – a duzzadt ízületek száma, az érzékeny ízületek száma és az ESR – 4 mg baricitinib adása esetén a placebóhoz képest a 24. héten, de ez a javulás a 2 mg baricitinib és a placebo viszonyában nem volt kimutatható. Ezenkívül a RA-BEACON és a RA-BUILD vizsgálatban is gyorsabban alakult ki a hatásosság, és a hatás mértéke is általában nagyobb volt a 4 mg dózissal kezelt csoportban a 2 mg-ossal összehasonlítva.

Egy hosszú távú kiterjesztés vizsgálatban a RA-BEAM, RA-BUILD és RA-BEACON vizsgálatokból azokat a betegeket, akiknél legalább 15 hónapos, napi egyszeri 4 mg baricitinibbel végzett kezelés után tartósan alacsony betegségaktivitás vagy remisszió alakult ki (CDAI  $\leq 10$ ), 1:1 arányban, kettős vak módon randomizálták, és vagy folytatták a napi egyszeri 4 mg szedését, vagy csökkentették a dózist napi egyszer 2 mg-ra. A legtöbb betegnél fennmaradt az alacsony betegségaktivitás vagy remisszió a CDAI pontszám alapján:

- 12 hétnél: 451/498 (91%) a 4 mg-ot folytató vs. 405/498 (81%) a 2 mg-ra csökkentett ( $p \leq 0,001$ );
- 24 hétnél: 434/498 (87%) a 4 mg-ot folytató vs. 372/498 (75%) a 2 mg-ra csökkentett ( $p \leq 0,001$ );
- 48 hétnél: 400/498 (80%) a 4 mg-ot folytató vs. 343/498 (69%) a 2 mg-ra csökkentett ( $p \leq 0,001$ );
- 96 hétnél: 347/494 (70%) a 4 mg-ot folytató vs. 297/496 (60%) a 2 mg-ra csökkentett ( $p \leq 0,001$ ).

Azoknak a betegeknek a többségénél, akiknél a dózis csökkentésére megszűnt az alacsony betegségaktivitás vagy remisszió, a dózis ismételt 4 mg-ra emelését követően a betegség kontrollját sikerült újból elérni.

### Atópiás dermatitis felnőtteknél

A baricitinib monoterápiaként, illetve lokális kortikoszteroidokkal kombinációban történő alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát három III. fázisú, randomizált, kettős vak elrendezésű, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban értékelték (BREEZE-AD1, -AD2 és -AD7). A vizsgálatokban 1568, közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisben (melynek definíciója: a vizsgáló globális értékelése szerinti [Investigator's Global Assessment, IGA] pontszám  $\geq 3$ , az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index [Eczema Area and Severity Index, EASI]  $\geq 16$ , és az érintett testfelület [body surface area, BSA] aránya:  $\geq 10\%$ ) szenvedő beteg vett részt. A vizsgálatokban olyan, 18. évüket betöltött betegek vehettek részt, akik korábban nem reagáltak megfelelően a lokálisan alkalmazott gyógyszerekre, vagy azt nem tolerálták. A betegek mentőkezelésben részesülhettek (amely lehetett akár lokális, akár szisztémás terápia), amikortól a nem reagálók közé sorolták őket. A BREEZE-AD7 vizsgálat kezdetén valamennyi beteg egyidejűleg lokális kortikoszteroid-kezelésben részesült, és a betegek alkalmazhattak

lokális kalcineuringátlókat is. Minden olyan beteg, aki befejezte ezeket a vizsgálatokat, bekerülhetett a legfeljebb 2 éves további kezelésből álló, hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba (BREEZE AD-3).

A III. fázisú, randomizált, kettős vak elrendezésű, placebokontrollos BREEZE-AD4 vizsgálat a lokális kortikoszteroidokkal kombinációban alkalmazott baricitinib hatásosságát vizsgálta 52 héten át 463 olyan, közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitisben szenvedő betegnél, akiknél a szájon át adott ciklosporin-kezelés sikertelen volt, nem volt tolerálható, vagy ellenjavallt volt.

### Kiindulási jellemzők

A III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatokban (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 és -AD4) valamennyi kezelési csoportot tekintve a betegek 37%-a volt nő, 64%-a kaukázusi, 31%-a ázsiai és 0,6%-a fekete bőrű, az átlagéletkor 35,6 év volt. A vizsgálatokban részt vevő betegek 42–51%-ának volt a kiindulási IGA pontszáma 4 (súlyos atópiás dermatitis), és a betegek 54% – 79%-a részesült korábban atópiás dermatitis elleni szisztémás kezelésben. A kiindulási átlagos EASI-pontszám 29,6–33,5 volt, a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán (Numerical Rating Scale, NRS) mért kiindulási heti átlagos pontszám 6,5–7,1 volt, a kiindulási átlagos dermatológiai életminőség index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 13,6–14,9 volt, és a kórházi szorongás- és depresszióskála (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) kiindulási átlagos összpontszáma 10,9–12,1 volt.

### Klinikai válasz

16 hetes monoterápia- (BREEZE-AD1, -AD2) és lokális kortikoszteroidokkal kombinált (BREEZE-AD7) vizsgálatok

A 16. héten a randomizálás alapján 4 mg baricitinibbel kezelt betegeknél a placebohoz képest szignifikánsan nagyobb arányban következett be IGA 0 vagy 1 válasz (elsődleges végpont), EASI-75 (az EASI legalább 75%-os javulása), vagy 4 pontos vagy annál nagyobb javulás a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán (6. táblázat). Az 1. ábrán látható az EASI pontszámok a kiinduláshoz képest a 16. hétig bekövetkezett, százalékban kifejezett átlagos változása.

A randomizálás alapján 4 mg baricitinibbel kezelt betegeknél a placebohoz képest szignifikánsan nagyobb arányban következett be  $\geq 4$  pontos javulás a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán (a kezelés első hetében a BREEZE-AD1 és -AD2 vizsgálatban, és akár már a kezelés második hetében a BREEZE-AD7 vizsgálatban,  $p < 0,002$ ).

A kezelés által az egyes alcsoportokban (testtömeg, életkor, nem, rassz, a betegség súlyossága és a korábbi kezelés, beleértve az immunuszuppresszív szerekekkel végzett kezelést) kiváltott hatások megegyeztek a teljes vizsgálati populációra vonatkozó eredményekkel.

### **6. táblázat: Baricitinib hatásossága a 16. héten (FAS<sup>a</sup>)**

Vizsgálat	Monoterápia						Lokális kortikoszteroiddal (TCS) kombinált terápia		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
kezelési csoport	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
n	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 vagy 1, válaszadók %-os aránya <sup>b, c</sup>	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, válaszadók %-os aránya <sup>c</sup>	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
viszketésre vonatkozó NRS ( $\geq 4$ pontos)	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

javulás), válaszadók %-os aránya <sup>c, d</sup>									
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* Statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása nélkül; \*\* statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása után.

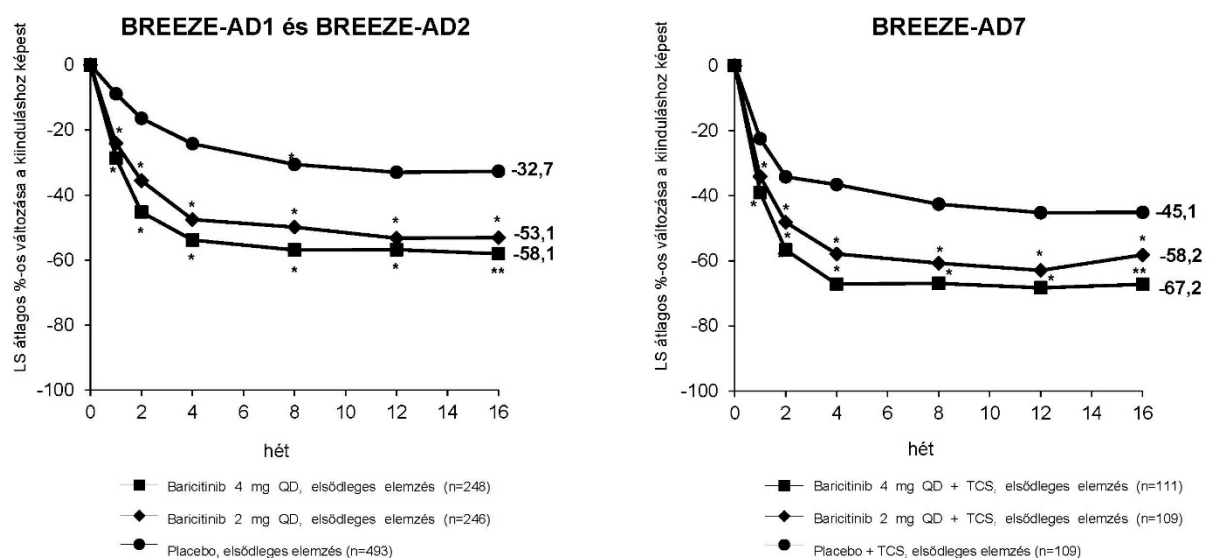
<sup>a</sup> Teljes elemzési adatkészlet (full analysis set, FAS), amely tartalmaz minden randomizált beteget.

<sup>b</sup> Válaszadónak minősült a beteg akkor, ha az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („tisztá” vagy „majdnem tisztá”) volt, és a 0-tól 4-ig terjedő IGA skálán  $\geq 2$  pontos csökkenés következett be.

<sup>c</sup> Választ nem mutatónak tekintett betegek: a mentőkezelésben részesült vagy hiányos adatokkal rendelkező betegek választ nem mutatónak minősültek.

<sup>d</sup> Az eredmények a betegek értékelésre alkalmas (azaz kiinduláskor a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán  $\geq 4$  pontot kapott) alsoportjára vonatkoznak.

### 1. ábra Az EASI kiinduláshoz viszonyított átlagos, százalékos változása (FAS)<sup>a</sup>



LS = legkisebb négyzetek módszere \* statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása nélkül; \*\* statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása után.

<sup>a</sup> Teljes elemzési adatkészlet (full analysis set, FAS), amely tartalmaz minden randomizált beteget. A mentőkezelést vagy a gyógyszer alkalmazásának végleges abbahagyását követően gyűjtött adatok hiányzóknak minősültek. A legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag az ismételt mérésekre felállított Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) elemzéseken alapszik.

#### A klinikai válasz fennmaradása

A kiváltott válasz fennmaradásának értékeléséhez összesen 1373 beteg, aki a BREEZE-AD1 vizsgálatban (n = 541), a BREEZE-AD2 vizsgálatban (n = 540), illetve a BREEZE-AD7 vizsgálatban (n = 292) 16 hétig baricitinib-kezelésben részesült, bekerülhetett a BREEZE-AD3 hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba. A BREEZE-AD1 és BREEZE-AD2 vizsgálatban részt vevőknél legfeljebb 68 heti kumulatív kezelésre, a BREEZE-AD7 vizsgálatban részt vevőknél pedig legfeljebb 32 heti kumulatív kezelésre vonatkozó adatok állnak rendelkezésre. Folyamatos választ figyeltek meg azoknál a betegeknél, akiknél volt valamilyen válasz (IGA 0, 1 vagy 2) a baricitinib-kezelés megkezdése után.

#### Életminőség/Betegbeszámolón alapuló betegségekimenetek atópiás dermatitisben

A 4 mg baricitinib a placebohoz képest a monoterápia-vizsgálatokban (BREEZE-AD1 és BREEZE-AD2) és a lokális kortikoszteroidokkal kombinált vizsgálatban (BREEZE-AD7) egyaránt szignifikánsan javította a betegek által jelentett kimeneteket a 16. héten, köztük a viszketésre vonatkozó numerikus

értékelőskálát, az alvást (ADSS), a bőrfájdalmat (bőrfájdalomra vonatkozó numerikus értékelőskála), az életminőséget (DLQI) és a szorongásos és depressziós tüneteket (HADS), melyeket multiplicitásra nem korrigáltak (lásd 7. táblázat).

**7. táblázat Életminőségre/Betegbeszámolón alapuló betegségkimenetelre vonatkozó eredmények baricitinib-monoterápia, illetve lokális kortikoszteroidokkal együtt alkalmazott baricitinib-kezelés esetén a 16. héten (FAS)<sup>a</sup>**

Vizsgálat	Monoterápia						Lokális kortikoszteroiddal (TCS) kombinált terápia		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
kezelési csoport	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
n	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS 2. eleme ( $\geq 2$ pontos javulás), válaszadók %-os aránya <sup>c, b, c</sup>	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
bőrfájdalom numerikus értékelőskálán elért pontszám változása, átlag (SE) <sup>b</sup>	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
DLQI változása, átlag (SE) <sup>b</sup>	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
HADS-pontszám változása, átlag (SE) <sup>b</sup>	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* Statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása nélkül; \*\* statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása után.

<sup>a</sup> Teljes elemzési adatkészlet (full analysis set, FAS), amely tartalmaz minden randomizált beteget.

<sup>b</sup> A közölt eredmények a kiinduláshoz viszonyított, legkisebb négyzetek módszere szerinti átlagos változást jelentik (SE). A mentőkezelést vagy a gyógyszer alkalmazásának végleges abbahagyását követően gyűjtött adatok hiányzóknak minősültek. A legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag az ismételt mérésekre felállított Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) elemzéseken alapszik.

<sup>c</sup> ADSS 2. eleme: viszketés miatti éjszakai felébredések száma.

<sup>d</sup> Választ nem mutatónak tekintett betegek: a mentőkezelésben részesült vagy hiányos adatokkal rendelkező betegek választ nem mutatónak minősültek. Az eredmények a betegek értékelésre alkalmas (azaz kiinduláskor az ADSS 2. eleme  $\geq 2$ ) alcsoportjára vonatkoznak.

Klinikai válasz ciklosporinnal kezelt betegeknél, illetve akiknél a kezelés ellenjavallt volt (BREEZE-AD4 vizsgálat)

A vizsgálatba összesen 463 beteget választottak be, akiknél az orális ciklosporin-kezelés sikertelen volt (n = 173), a beteg nem tolerálta (n = 75), vagy a beteg számára ellenjavallt volt (n = 126). Az elsődleges végpont a 16. héten az EASI-75-öt elérő betegeknek az aránya volt. Az elsődleges és egyes kiemelt másodlagos végpontok 16. héten meghatározott értékeinek összefoglalását a 8. táblázat tartalmazza.

**8. táblázat A baricitinib és a lokális kortikoszteroidok<sup>a</sup> kombinációjának hatásossága a 16. héten a BREEZE-AD4 vizsgálatban (FAS)<sup>b</sup>**

Vizsgálat	BREEZE-AD4		
	PBO <sup>a</sup>	BARI 2 mg <sup>a</sup>	BARI 4 mg <sup>a</sup>
kezelési csoport			
n	93	185	92
EASI-75, válaszadók %-os aránya <sup>c</sup>	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 vagy 1, válaszadók %-os aránya <sup>c, e</sup>	9,7	15,1	21,7*
viszketésre vonatkozó NRS (≥4 pontos javulás), válaszadók %-os aránya <sup>c, f</sup>	8,2	22,9*	38,2**
átlagos DLQI változása (SE) <sup>d</sup>	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* Statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása nélkül; \*\* statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása után.

<sup>a</sup> Minden beteg egyidejűleg lokális kortikoszteroid-kezelésben részesült, és a betegek alkalmazhattak lokális kalcineuringátlókat is.

<sup>b</sup> Teljes elemzési adatkészlet (full analysis set, FAS), amely tartalmaz minden randomizált beteget.

<sup>c</sup> Választ nem mutatónak tekintett betegek: a mentőkezelésben részesült vagy hiányos adatokkal rendelkező betegek választ nem mutatónak minősültek.

<sup>d</sup> A mentőkezelést vagy a gyógyszer alkalmazásának végleges abbahagyását követően gyűjtött adatok hiányzóknak minősültek. A legkisebb négyzetek módszere szerinti átlag az ismételt mérésekre felállított Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) elemzéseken alapszik.

<sup>e</sup> Válaszadónak minősült a beteg akkor, ha az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („tisztá” vagy „majdnem tisztá”) volt, és a 0-tól 4-ig terjedő IGA-skálán ≥2 pontos csökkenés következett be.

<sup>f</sup> Az eredmények a betegek értékelésre alkalmas (azaz kiinduláskor a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán ≥4 pontot kapott) alcsoportjára vonatkoznak.

### *Alopecia areata*

A naponta egyszer adott baricitinib hatásosságát és biztonságosságát egy adaptív II./III. fázisú vizsgálatban (BRAVE-AA1) és egy III. fázisú vizsgálatban (BRAVE-AA2) értékelték. A BRAVE-AA1 vizsgálat III. fázisú része és a III. fázisú BRAVE-AA2 vizsgálat randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, 36 hetes vizsgálatok voltak, egy legfeljebb 200 hetes kiterjesztett fázissal. Mindkét III. fázisú vizsgálatban a betegeket 2:2:3 arányban randomizálták placebóra, 2 mg baricitinibre, illetve 4 mg baricitinibre. A vizsgálatokban olyan 18 és 60 év közötti férfi betegek, illetve 18 és 70 év közötti nőbetegek vehettek részt, akiknél aktuálisan több, mint 6 hónapja tartott a súlyos alopecia areata (a fejbőr ≥50%-át érintő hajhullás). Nem kerültek beválogatásra azok a betegek, akiknek több mint 8 éve fennállt a betegsége, kivéve, ha a megelőző 8 évben a kérdéses fejbőr-területeken újránövekedés volt tapasztalható. Az engedélyezett, egyidejűleg használható alopecia areata terápia csak a finaszterid (vagy más 5-alfa-reduktázinhibitor), az orális vagy lokális minoxidil és a szempillákra alkalmazott bimatoproszt szemészeti oldat volt, ha a vizsgálatba való belépéskor annak dózisa stabil volt.

Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akik a 36. hétre elérték a 20 vagy annál alacsonyabb SALT (*Severity of Alopecia Tool*, az alopecia súlyosságát mutató mérőszám) értéket (azaz a fejbőr 80 vagy annál nagyobb %-a hajjal fedett). Ezenfelül mindkét vizsgálatban 4 pontos skála segítségével értékelték a szemöldök és a szempilla hullását (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss*<sup>TM</sup>, szemöldök szőrhullás-mérés és *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss*<sup>TM</sup>, szempilla szőrhullás-mérés).



### Kiindulási jellemzők

A BRAVE-AA1 vizsgálat III. fázisú részében és a III. fázisú BRAVE-AA2 vizsgálatban 1200 felnőtt beteg vett részt. Valamennyi kezelési csoportot tekintve az átlagéletkor 37,5 év volt, a betegek 61%-a volt nő. Az alopecia areata kialakulásától eltelt átlagos időtartam és a fennálló hajhullás-epizód átlagos időtartama 12,2 év, illetve 3,9 év volt. A vizsgálatokban a medián SALT-érték 96 volt (ez a fejbőr 96%-ára kiterjedő hajvesztéssel egyenértékű), és a betegek közel 44%-ánál alopecia universalisról számoltak be. A vizsgálatokban beválogatáskor a betegek 69%-ának volt jelentős vagy teljes szemöldökvesztése, és 58%-ának volt jelentős vagy teljes szempillavesztése, ami a ClinRo Measures szemöldök-, illetve szempilla szőrhullás-mérés alapján 2-es vagy 3-as értéknek felel meg. A betegek körülbelül 90%-a kapott legalább egy kezelést valamikor az alopecia areatára a vizsgálatokba való bekapcsolódás előtt, és 50%-uk kapott legalább egy szisztémás immunszuppresszánt. A vizsgálatok során csupán a betegek 4,3%-a használt az alopecia areata kezelésére a vizsgálati szerrel egyidejűleg más engedélyezett gyógyszert.

### Klinikai válasz

A 4 mg baricitinibre randomizált betegek mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb arányban érték el a  $\leq 20$  SALT-értéket a 36. hétre a placebohoz képest, már a BRAVE-AA1 vizsgálat 8. hetétől és a BRAVE-AA2 vizsgálat 12. hetétől kezdve. A másodlagos végpontok többségénél következetesen látszott a hatásosság (9. táblázat). A 2. ábrán azoknak a betegeknek az aránya látható, akik a 36. hétig elérték a  $\leq 20$  SALT-értéket.

A 36. héten a kezelés által az egyes alcsoportokban (nem, életkor, testtömeg, eGFR, rassz, földrajzi régió, a betegség súlyossága, a fennálló alopecia areata epizód időtartama) kiváltott hatások megegyeztek a teljes vizsgálati populációra vonatkozó eredményekkel.

### **9. táblázat A baricitinib hatásossága 36 hétig az összesített vizsgálatokból (összesített 36. heti hatásossági populáció<sup>a</sup>)**

	<b>A BRAVE-AA1 (a II./III. fázisú vizsgálat III. fázisa) és a BRAVE-AA2 (a III. fázisú vizsgálat) összesített adatai*</b>		
	Placebo n=345	Baricitinib 2 mg n=340	Baricitinib 4 mg n=515
SALT $\leq 20$ a 36. héten	4,1%	19,7%**	34,0%**
SALT $\leq 20$ a 24. héten	3,2%	11,2%	27,4%**
Szemöldökvesztés ClinRO-érték 0 vagy 1 a 36. héten, $\geq 2$ pontszámjavulással a kiindulási értékhez képest <sup>b</sup>	3,8%	15,8%	33,0%**
Szempillavesztés ClinRO-érték 0 vagy 1 a 36. héten, $\geq 2$ pontszámjavulással a kiindulási értékhez képest <sup>b</sup>	4,3%	12,0%	33,9%**

	A BRAVE-AA1 (a II./III. fázisú vizsgálat III. fázisa) és a BRAVE-AA2 (a III. fázisú vizsgálat) összesített adatai*		
	Placebo n=345	Baricitinib 2 mg n=340	Baricitinib 4 mg n=515
Változás az alopecia areatára igazított Skindex-16 skála érzelmi kategóriáiban, átlag (standard hiba) <sup>c</sup>	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Változás az alopecia areatára igazított Skindex-16 skála funkcionális kategóriáiban, átlag (standard hiba) <sup>c</sup>	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = klinikus által jelentett kimenetel; SE = standard hiba

<sup>a</sup> Összesített 36. heti hatásossági populáció: A BRAVE-AA1 vizsgálat III. fázisába és a BRAVE-AA2 vizsgálatba bevont összes beteg.

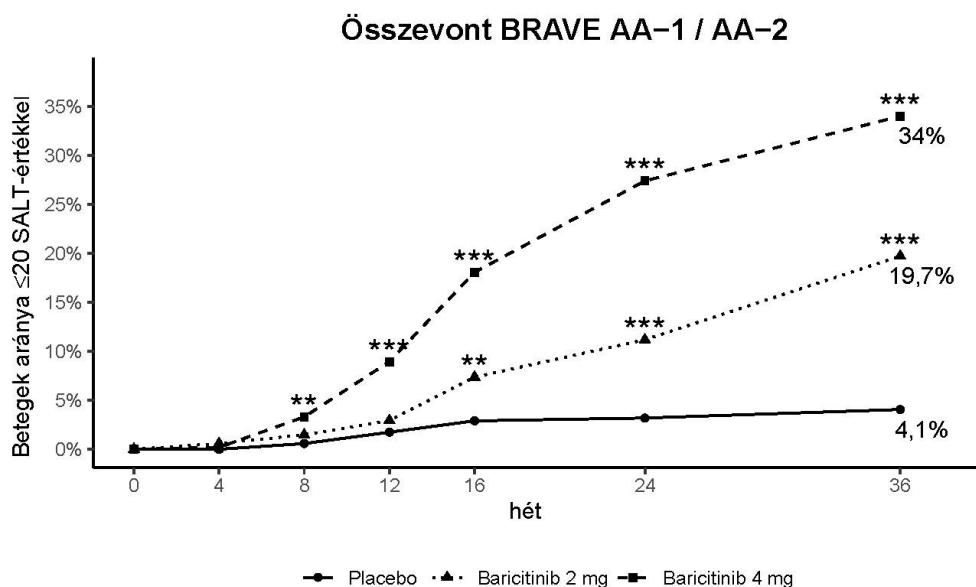
\* Az összevont elemzés eredményei összhangban vannak az egyes vizsgálatok eredményeivel.

\*\* Statisztikailag szignifikáns, a grafikus vizsgálati sémában az egyes vizsgálatokon belül a multiplicitásra való kiigazítással.

<sup>b</sup> Betegek  $\geq 2$  kiindulási ClinRO szemöldökvesztés-értékkel: 236 (placebo), 240 (2 mg baricitinib), 349 (4 mg baricitinib). Betegek  $\geq 2$  kiindulási ClinRO szempillavesztés-értékkel: 186 (placebo), 200 (2 mg baricitinib), 307 (4 mg baricitinib). Mindkét ClinRO mérés 4 pontos skálát alkalmaz, ahol a 0 jelzi, hogy nincs hajhullás, míg a 3 a szemöldök/szempilla teljes hiányát jelzi.

<sup>c</sup> Az alopecia areatára igazított Skindex-16 elemzésének mintaelemszámai a 36. héten a következők: n= 256 (placebo), 249 (2 mg baricitinib), 392 (4 mg baricitinib).

## 2. ábra: A $\leq 20$ SALT-értékkel rendelkező betegek aránya a 36. hétig



\*\*A baricitinib p-értéke a placebóval szemben  $\leq 0,01$ ; \*\*\*a baricitinib p-értéke a placebóval szemben  $\leq 0,001$ .

### Hatásosság az 52. hétig

A  $\leq 20$  SALT-értéket elérő, baricitinibbel kezelt betegek aránya a 36. hét után is növekedett, és a 4 mg baricitinib-kezelésben részesülőknél az 52. hétre elérte a 39,0%-ot. A kiindulási betegsúlyosság és az

aktuális epizód hossza alapján képzett alcsoportok eredményei az 52. héten összhangban voltak a 36. héten megfigyelt eredményekkel és a teljes vizsgálati populációk eredményeivel.

### Dóziscsökkentő részvizsgálat

A BRAVE-AA2 vizsgálatban azokat a betegeket, akiket az eredeti randomizációkor a napi egyszeri 4 mg baricitinib-karba soroltak, és akik elérték a  $\leq 20$  SALT-értéket az 52. hétre, újrarandomizálták kettős vak módon, és vagy továbbra is napi 4 mg-ot kaptak, vagy napi 2 mg-ra csökkentették a dózisukat. Az eredmények azt mutatják, hogy a terápiás válasz a 76. hétig fennmaradt a továbbra is 4 mg baricitinib-kezelésben részesülő betegek 96%-ánál, illetve a 2 mg-ra újrarandomizált betegek 74%-nál.

### *Juvenilis idiopathiás arthritis*

A baricitinib juvenilis idiopathiás arthritisre vonatkozó klinikai fejlesztési programja egy befejezett, III. fázisú, kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatból (JUVE-BASIS) és egy folyamatban lévő, hosszú távú, nyílt elrendezésű, kiterjesztett biztonságossági vizsgálatból (JUVE-X) állt.

A JUVE-BASIS egy kettős vak, randomizált, megvonásos (DBW), legfeljebb 44 hetes, placebokontrollos vizsgálat volt a baricitinib hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, melyben a baricitinibet naponta egyszer alkalmazták olyan, 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleranciát mutattak legalább 1 hagyományos, szintetikus vagy biológiai DMARD-kezelésre. Beletartoztak a Nemzetközi Reumatológiai Szövetség (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) kritériumai szerinti polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben (rheumafaktor-pozitív vagy rheumafaktor-negatív), kiterjedt oligoarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben, enthesitishez társuló juvenilis idiopathiás arthritisben és juvenilis arthritis psoriaticában szenvedő betegek. A JUVE-BASIS-vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak a JUVE-X-vizsgálatba való bevonásra.

A JUVE-BASIS-vizsgálatban a betegek nyílt elrendezésben napi egyszer kaptak baricitinibet a kiindulástól számítva körülbelül 12 héten át. A 2 éves vagy annál idősebb, de 9 évesnél fiatalabb betegek napi 2 mg baricitinibet, a 9 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegek pedig napi 4 mg baricitinibet kaptak, a felnőttek 4 mg-os dóziséval egyenértékű expozíció eléréséhez. A 12. héten minden egyes betegnél megvizsgálták a kezelésre adott választ (a PedACR30-kritériumok alapján). Azokat a betegeket, akik legalább a PedACR30-választ elérték, randomizálták (1:1 arányban) úgy, hogy placebót vagy ugyanazt a baricitinib-dózist kapják a 32 hetes kettős vak, placebokontrollos fázisban. Azok a betegek, akik nem értek el PedACR30-választ, bekerülhettek a JUVE-X-vizsgálatba.

A JUVE-BASIS-vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a betegség fellángolásáig eltelt idő volt, a DBW-periódus kezdete és a DBW-periódus vége között.

### Kiindulási jellemzők

Összesen 220 beteget vontak be a JUVE-BASIS-vizsgálatba. Közülük 163 (74,4%) beteg volt alkalmas arra, hogy randomizálják a DBW-periódusba, vagy a baricitinib- (n=82) vagy a placebo csoportba (n=81). 144 beteg szenvedett polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, 16 beteg kiterjedt oligoarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben, 50 beteg enthesitishez társuló juvenilis idiopathiás arthritisben és 10 beteg juvenilis arthritis psoriaticában.

A JUVE-BASIS-vizsgálatban az átlagéletkor 13 év volt (szórás: 3,4) és a betegek 69,1%-a volt nőnemű. A betegek száma korcsoportonként a következő volt: 2–<6 éves: n=6; 6–<9 éves: n=9; 9–<12 éves: n=30; valamint 12–<18 éves: n=175.

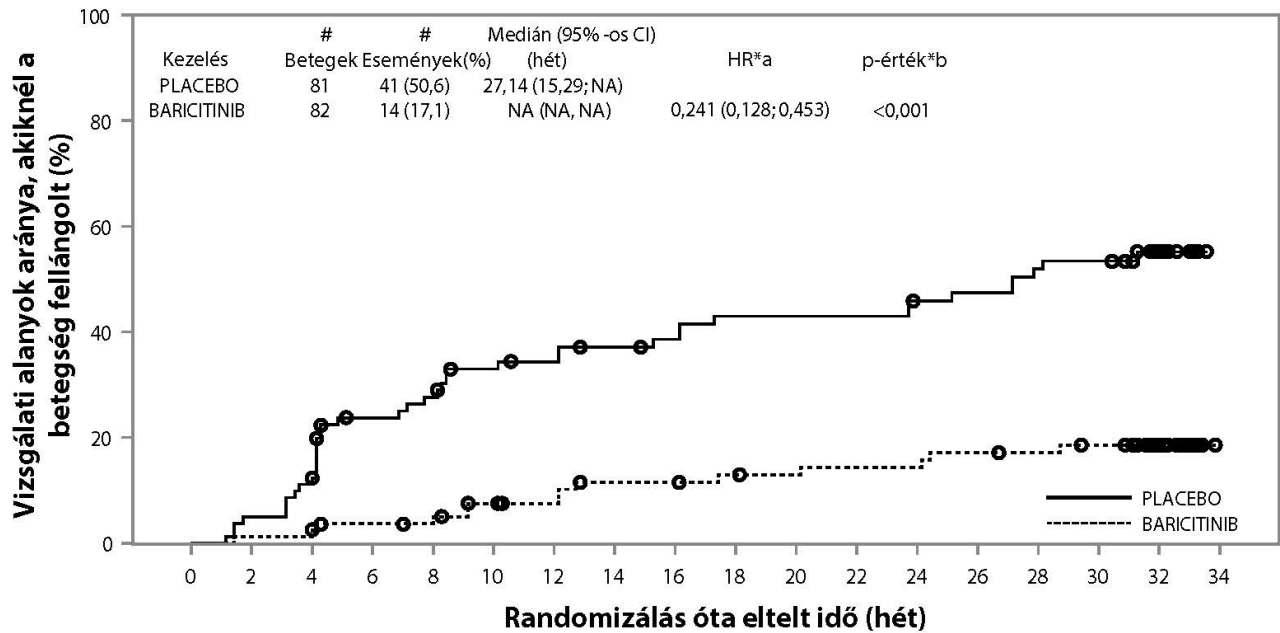
A vizsgálatban részt vevő összes beteg által jelentett, a juvenilis idiopathiás arthritis diagnózisa óta eltelt átlagos időtartam 4 év volt. Az egyidejűleg alkalmazott terápiák hasonlóak voltak a kezelési csoportokban a DBW-periódusban (a leggyakrabban egyidejűleg alkalmazott csDMARD-ok a következők voltak:

metotrexát, szulfaszalazin és leflunomid). Kiinduláskor összesen 127 (57,7%) beteg kapott metotrexát-kezelést.

### Klinikai válasz

A JUVE-BASIS-vizsgálatban a baricitinibbel kezelt betegek csoportjában szignifikánsan hosszabb idő telt el a betegség fellángolásáig, mint a placebót kapó betegeknél (3. ábra). Ezenkívül több baricitinibbel kezelt beteg ért el a 30/50/70/90/100 PedACR-értéket a DBW-periódus során, a placebót kapókhöz képest.

**3. ábra A betegség fellángolásáig eltelt időtartam a DBW-periódusban**



Veszélyeztetett vizsgálati alanyok száma

Idő	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLACEBO	81 (4)	77 (6)	70 (9)	58 (3)	55 (4)	49 (1)	47 (2)	44 (1)	42 (3)	39 (0)	39 (0)	39 (2)	36 (1)	35 (3)	32 (1)	31 (1)	18 (0)	0
BARICITINIB	82 (1)	81 (1)	79 (1)	77 (1)	75 (2)	71 (0)	69 (3)	65 (0)	65 (1)	63 (0)	62 (1)	61 (0)	61 (2)	59 (0)	58 (1)	56 (0)	38 (0)	2 (0)

CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív hazard; NA = nem értelmezhető; N = szám

\*a HR – a juvenilis idiopathiás arthritis-kategóriák (polyarticularis és kiterjedt oligoarticularis versus enthesitishez társuló arthritis és juvenilis arthritis psoriatica) szerint stratifikálva.

\*b a p-érték a log-rang-próbából származik, a juvenilis idiopathiás arthritis-kategóriák (polyarticularis és kiterjedt oligoarticularis versus enthesitishez társuló arthritis és juvenilis arthritis psoriatica) szerint stratifikálva.

A betegség fellángolásáig eltelt idő és a PedACR-érték eredményei összességében megegyeztek a juvenilis idiopathiás arthritis különböző altípusaiban és háttérjellemzői (beleértve az életkort, a földrajzi elhelyezkedést, a testtömeget, a biológiai gyógyszerek korábbi alkalmazását, a metotrexát vagy a kortikoszteroidok egyidejű alkalmazását) esetén, és összhangban voltak a teljes vizsgálati populáció eredményeivel.

## *Gyermekkori atópiás dermatitis*

A baricitinib lokális kortikoszteroidokkal kombinációban történő alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban (BREEZE-AD-PEDS) értékelték. A vizsgálatban 483, közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisben (melynek definíciója: a vizsgáló globális értékelése szerinti [Investigator's Global Assessment, IGA] pontszám  $\geq 3$ , az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index [Eczema Area and Severity Index, EASI]  $\geq 16$ , és az érintett testfelület [body surface area, BSA] aránya:  $\geq 10\%$ ) szenvedő beteg vett részt. A vizsgálatban olyan 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegek vehettek részt, akik korábban nem reagáltak megfelelően a lokális kezelésre, vagy azt nem tolerálták, és akik szisztémás kezelésre szorultak. Valamennyi beteg egyidejűleg gyenge vagy mérsékelten erős hatású lokális kortikoszteroid-kezelésben részesült, és a betegek a vizsgálat ideje alatt lokális kalcineuringátlókat is alkalmazhattak. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták placebóra vagy a vizsgált alacsony, közepes vagy nagy dózisú baricitinibre (ami az atópiás dermatitisben szenvedő felnőtt betegek 1 mg-os, 2 mg-os vagy 4 mg-os expozíciójával egyenértékű expozíciót eredményezett). A vizsgálatnak része egy folyamatban lévő, hosszú távú, legfeljebb 4 évig tartó kiterjesztett vizsgálati szakasz is.

### Kiindulási jellemzők

Valamennyi kezelési csoportot tekintve a betegek 76%-a volt kaukázusi, 15%-a ázsiai és 3%-a feketebőrű, 50%-a volt nőnemű, az átlagéletkor 12 év volt, a betegek 72%-a volt legalább 10 éves, 28%-a pedig 10 évesnél fiatalabb. A 6 éves vagy annál fiatalabb betegek a vizsgált betegcsoport 14%-át tették ki (6 éves [n=28], 5 éves [n=11], 4 éves [n=16], 3 éves [n=8], 2 éves [n=5]). A vizsgálatban a betegek 38%-ánál a kiindulási IGA-pontszám 4 volt (súlyos atópiás dermatitis), és a betegek 42%-a részesült korábban atópiás dermatitis elleni szisztémás kezelésben. A kiindulási EASI-pontszám 12,2–70,8 volt, a legalább 10 éves betegeknél a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán (Numerical Rating Scale, NRS) mért átlagos kiindulási heti pontszám 5,5 volt (szórás [SD]=2,6).

### Klinikai válasz

A 16. héten a 4 mg-mal egyenértékű baricitinib-dózissra randomizált betegeknél a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban következett be IGA 0 vagy 1 válasz (elsődleges végpont), EASI-75 (az EASI legalább 75%-os javulása), vagy 4 pontos vagy annál nagyobb javulás a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán (10. táblázat). A 4. ábrán látható az IGA 0 vagy 1 elérésének időbeli alakulása.

A kezelés által az egyes alcsoportokban (testtömeg, életkor, nem, rassz, a betegség súlyossága és a korábbi kezelés, beleértve az immunosuppresszív szerekkel végzett kezelés szerint) kiváltott hatások megegyeztek a teljes vizsgálati populációra vonatkozó eredményekkel.

10. táblázat A baricitinib hatásossága gyermekeknél és serdülőknél a 16. héten<sup>a</sup>

Vizsgálat kezelési csoport	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	4 mg-mal egyenértékű BARI
n	122	120
IGA 0 vagy 1, válaszadók %-os aránya <sup>b,c</sup>	16,4	41,7**
EASI-75, válaszadók %-os aránya <sup>c</sup>	32,0	52,5**
viszketésre vonatkozó NRS (≥4 pontos javulás), válaszadók %-os aránya <sup>c,d</sup>	16,4	35,5**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\*\* Statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása után.

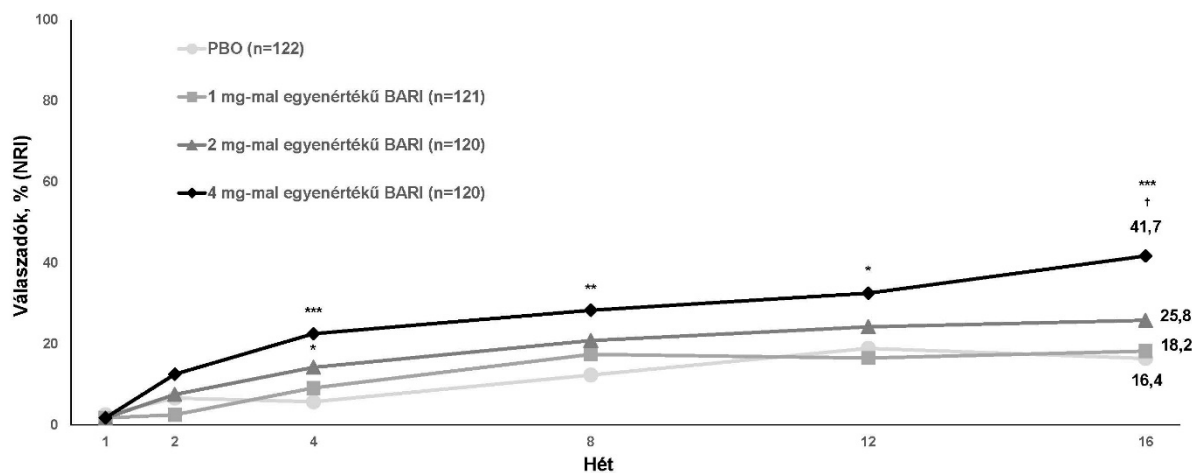
<sup>a</sup> Kezelni kívánt (ITT) populáció (minden randomizált beteg).

<sup>b</sup> Válaszadónak minősült a beteg akkor, ha az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („tiszta” vagy „majdnem tiszta”) volt, és a 0-tól 4-ig terjedő IGA skálán ≥2 pontos csökkenés következett be.

<sup>c</sup> Választ nem mutatónak tekintett betegek: a mentőkezelésben részesült vagy hiányos adatokkal rendelkező betegek választ nem mutatónak minősültek.

<sup>d</sup> Az eredmények a betegek értékelésre alkalmas (azaz kiinduláskor a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán ≥4 pontot kapott, ≥10 éves betegek; 4 mg/mal egyenértékű baricitinib: n=62; placebo: n=55) alcsoportjára vonatkoznak.

4. ábra Az IGA-pontszám 2 vagy annál nagyobb ponttal, 0-ra vagy 1-re történő javulásának időbeli lefolyása gyermekeknél és serdülőknél a 16. hétig



BARI=baricitinib; NRI=választ nem mutatónak tekintett betegek; PBO=placebo; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 vs. PBO (névleges p-érték; logisztikus regressziós elemzés); † statisztikailag szignifikáns a placebóval szemben a multiplicitás kiigazítása után.

A 4 mg-mal egyenértékű baricitinib-dózisra randomizált betegeknél a placebóhoz képest szignifikánsan nagyobb arányban következett be ≥4 pontos javulás a viszketésre vonatkozó numerikus értékelőskálán már a kezelés 4. hetében (multiplicitásra korrigálva).

A lokális kortikoszteroidok (topical corticosteroids, TCS) egyidejű alkalmazásának szükségessége csökkent, amit a TCS-alkalmazás grammban kifejezett mennyiségének medián csökkenése mutatott a

4 mg-mal egyenértékű baricitinib-dózis esetén a placebóval szemben a 16 hét alatt, illetve a TCS-mentes napok medián száma nagyobb volt a 4 mg-mal egyenértékű baricitinib-dózis (25 nap) esetén a placebóhoz (11 nap) képest a 16 hét alatt.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a baricitinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően krónikus idiopátiás arthritiszben, atópiás dermatitisben és alopecia areatában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A legfeljebb 12 mg/nap dózisú baricitinib hatásosságát 71 olyan betegnél értékelték, akik az alábbi kórképek valamelyikében szenvedtek: CANDLE (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*, krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és testhőmérséklet-emelkedéssel, n=10), CANDLE-vel összefüggő állapotok (*CANDLE related conditions*, CANDLE RC, n=9), SAVI (*Stimulator of interferon gene Associated Vasculopathy with onset during Infancy*, az interferon-gének stimulátorával összefüggő, csecsemőkorban kezdődő vasculopathia, n=8), juvenilis dermatomyositis (*Juvenile DermatoMyositis*, JDM, n=5) vagy Aicardi–Goutières-szindróma (AGS, n=39). Az összes betegévnyi expozíció (*patient years of exposure*, PYE) 251 volt. Módszertani hiányosságok miatt ezeknél a betegeknél nem lehetett egyértelmű következtetést levonni a baricitinib hatásosságára vonatkozóan. Bár a biztonságossági mintázat hasonlóságot mutatott a felnőtt indikációk mintázatával, a nemkívánatos események gyakorisága általában nagyobb volt. Az AGS-betegcsoportban három halálesetet figyeltek meg, nem világos azonban, hogy ezek a halálesetek összefüggésben voltak-e a baricitinib-kezeléssel.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A baricitinib per os adását követően a terápiás dózistartományban a szisztémás expozíció dózisarányos növekedését figyelték meg. A baricitinib farmakokinetikája időben lineáris.

### Felszívódás

Per os adást követően a baricitinib gyorsan felszívódik, a  $t_{max}$  medián értéke körülbelül 1 óra (0,5-3,0 óra) és az abszolút biohasznosulás körülbelül 79% (CV=3,94%). Az étkezés legfeljebb 14%-kal csökkentette az expozíciót, legfeljebb 18%-kal a  $C_{max}$ -értéket, és a  $t_{max}$  0,5 órával megnyúlt. Étkezés közben bevéve nem tapasztaltak az expozícióra kifejtett klinikailag releváns hatást.

### Eloszlás

Az átlagos megoszlási térfogat intravénás infúziós adását követően 76 l volt, ami arra utal, hogy a baricitinib eloszlik a szövetekben. A baricitinib körülbelül 50%-a kötődik plazmafehérjékhez.

### Biotranszformáció

A baricitinib metabolizmusát a CYP3A4 enzim mediálja, a beadott dózis kevesebb, mint 10%-ánál történik biotranszformáció. Metabolitok nincsenek kimutatható mennyiségben a plazmában. Egy klinikai farmakológiai vizsgálatban a baricitinib döntően változatlan hatóanyagként a vizelettel (69%) és a széklettel (15%) választódott ki, és csak 4 minor oxidatív metabolitot azonosítottak (3-at a vizeletben, 1-et a székletben), ami a beadott dózis körülbelül 5, illetve 1%-át teszi ki. *In vitro*, a baricitinib a CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP és MATE2-K szubsztrátja, és klinikailag jelentős inhibitora lehet az OCT1 transzporternek (lásd 4.5 pont). Klinikailag releváns koncentrációnál a baricitinib nem inhibitora az OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 és MATE2-K-nak.

## Elimináció

A baricitinib clearance-ének fő mechanizmusa a renális elimináció, glomeruláris filtrációval és az OAT3, Pgp, BCRP és MATE2-K-n keresztül történő aktív szekrécióval. Egy klinikai farmakológiai vizsgálatban a beadott dózis körülbelül 75%-a választódott ki a vizelettel, míg a dózis kb. 20%-a ürült a széklettel.

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az átlagos látszólagos clearance (CL/F) 9,42 l/óra (CV=34,3%), a felezési idő pedig 12,5 óra (CV=27,4%) volt. A  $C_{max}$  1,4-szer, az AUC 2,0-szer nagyobb egyensúlyi állapotban a rheumatoid arthritisben szenvedőknél az egészségesekkel összehasonlítva.

Az atópiás dermatitisben szenvedő betegeknél az átlagos látszólagos clearance (CL/F) 11,2 l/óra (CV=33,0%), a felezési idő pedig 12,9 óra (CV=36,0%) volt. Az atópiás dermatitisben szenvedőknél dinamikus egyensúlyi állapotban a  $C_{max}$  és az AUC a rheumatoid arthritisben észleltnek a 0,8-szerese.

Az alopecia areatában szenvedő betegeknél az átlagos látszólagos clearance (CL/F) 11,0 l/óra (CV=36,0%), a felezési idő pedig 15,8 óra (CV=35,0%) volt. Az alopecia areatában szenvedőknél dinamikus egyensúlyi állapotban a  $C_{max}$  és az AUC a rheumatoid arthritisben észleltnek a 0,9-szerese.

## Vesekárosodás

A veseműködés jelentősen befolyásolta a baricitinib expozícióját. Az enyhe vesekárosodásban szenvedő és normál vesefunkciójú betegek AUC-értékének átlagos aránya 1,41 (90%-os CI: 1,15–1,74), közepesen súlyos vesekárosodásban ez az arány 2,22 (90%-os CI: 1,81–2,73). Az enyhe vesekárosodásban szenvedő és normál vesefunkciójú betegek  $C_{max}$ -értékének átlagos aránya 1,16 (90%-os CI: 0,92–1,45), közepesen súlyos vesekárosodásban ez az arány 1,46 (90%-os CI: 1,17–1,83). A dózisajánlásokra vonatkozóan lásd a 4.2 pontot.

## Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásnak nem volt klinikailag releváns hatása a baricitinib farmakokinetikájára. A baricitinib alkalmazását súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

## Idősek

A 65 vagy 75 éves, illetve efeletti életkor nem befolyásolja a baricitinib-expozíciót ( $C_{max}$  és AUC).

## Gyermekek és serdülők

### *Farmakokinetika juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél*

A 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében a felezési idő 8–9 óra volt.

Expozíció a <30 kg és a  $\geq$ 30 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: A 30 kg-nál kisebb testtömegű, 8,1 (tartomány: 2,0–16,0) éves átlagéletkorú betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 381 óra $\times$ ng/ml (76%), illetve a  $C_{max}$ -érték átlaga és CV%-a 62,1 ng/ml (39%) volt. A 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű, 14,1 (tartomány: 9,0–17,0) éves átlagéletkorú betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 438 óra $\times$ ng/ml (68%), illetve a  $C_{max}$ -érték átlaga és CV%-a 60,7 ng/ml (30%) volt.

Expozíció a 10 kg vagy annál nagyobb, de 20 kg-nál kisebb testtömegű, valamint a 20 kg vagy annál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: A 10 kg vagy annál nagyobb, de 20 kg-nál kisebb testtömegű, 5,1 (tartomány: 2,0–8,0) éves átlagéletkorú betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 458 óra $\times$ ng/ml (81%), illetve a  $C_{max}$ -érték átlaga és CV%-a 77,6 ng/ml (38%) volt. A 20 kg vagy annál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű, 10,3 (tartomány: 6,0–16,0) éves átlagéletkorú



betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 327 óra×ng/ml (66%), illetve a C<sub>max</sub>-érték átlaga és CV%-a 51,2 ng/ml (22%) volt.

#### *Farmakokinetika atópiás dermatitisben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél*

A 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében az átlagos felezési idő 13–18 óra volt.

Expozíció a <30 kg és a ≥30 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: A 30 kg-nál kisebb testtömegű, 6,4 (tartomány: 2,0–11,1) éves átlagéletkorú betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 404 óra×ng/ml (78%), illetve a C<sub>max</sub>-érték átlaga és CV%-a 60,4 ng/ml (28%) volt. A 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű, 13,5 (tartomány: 6,2–17,9) éves átlagéletkorú betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 529 óra×ng/ml (102%), illetve a C<sub>max</sub>-érték átlaga és CV%-a 57,0 ng/ml (42%) volt.

Expozíció a 10 kg vagy annál nagyobb, de 20 kg-nál kisebb testtömegű, valamint a 20 kg vagy annál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: A 10 kg vagy annál nagyobb, de 20 kg-nál kisebb testtömegű, 4,8 (tartomány: 2,0–6,9) éves átlagéletkorú betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 467 óra×ng/ml (80%), illetve a C<sub>max</sub>-érték átlaga és CV%-a 73,4 ng/ml (21%) volt. A 20 kg vagy annál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű, 7,5 (tartomány: 4,8–11,1) éves átlagéletkorú betegeknél az AUC-érték átlaga és CV%-a 363 óra×ng/ml (72%), illetve a C<sub>max</sub>-érték átlaga és CV%-a 52,0 ng/ml (21%) volt.

#### Egyéb intrinsic faktorok

A testtömegnek, életkornak, nemnek, fajnak és etnikai hovatartozásnak nem volt klinikailag releváns hatása a baricitinib farmakokinetikájára a felnőtt betegeknél. Az intrinsic faktorok farmakokinetikai paraméterekre (AUC és C<sub>max</sub>) kifejtett átlagos hatása általában a baricitinib inter-individuális farmakokinetikai variabilitásán belül volt. Ezért a betegénevezők miatt a dózis módosítása nem szükséges.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egereknél, patkányoknál és kutyáknál a lymphocyta-, eosinophil- és basophil-szám csökkenését, valamint az immunrendszer szerveiben/szöveteiben történő limfoid depléciót figyelték meg. A humán expozíció körülbelül 7-szeresének megfelelő expozíció esetén kutyáknál demodicosis (rüh) összefüggő opportunisták előfordulását figyelték meg. A humán expozíció kb. 6-36-szorosának megfelelő expozíció esetén egereknél, patkányoknál és kutyáknál a vörösvértestek paramétereinek csökkenését észlelték. Alacsony incidenciával a sternum növekedési lemezének degenerációját figyelték meg néhány kutyánál, és a kontroll állatokban is, de a súlyosságot illetően dózis-hatás összefüggést találtak. Jelenleg nem ismert, hogy ennek van-e klinikai jelentősége.

Patkány és nyúl reprodukciós vizsgálatokban a baricitinib csökkentette a magzati növekedést/testtömeget és csontrendszeri fejlődési rendellenességeket okozott (a humán expozíció kb. 10-szeresének, illetve 39-szeresének megfelelő expozíciók esetén). Az AUC alapján a humán expozíció kétszeresének megfelelő expozíció esetén nem figyelték meg magzati hatásokat.

Egy kombinált hím/nőstény patkány fertilitási vizsgálatban a baricitinib csökkentette az átlagos párzási teljesítményt (csökkent fertilitási és fogamzási indexek). Nőstény patkányoknál csökkent a corpus luteumok és az implantációs helyek száma, nőtt a preimplantációs veszteség, és/vagy az embriók intrauterin túlélését befolyásoló mellékhatások száma. Mivel a spermatogenezisre (szövettenileg igazolva) vagy az ondó/sperma végpontokra gyakorolt hatásokat nem találtak hím patkányoknál, az általános párzási teljesítmény csökkenése valószínűleg a nőstényekre gyakorolt hatások eredménye volt.

A baricitinibet kimutatták a laktáló patkányok tejében. Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban az utódok csökkent testtömegét és csökkent posztnatális túlélését figyelték meg a humán expozíció 4-szeresének, illetve 21-szeresének megfelelő expozíció esetén.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mikrokristályos cellulóz  
kroszkarmellóz-nátrium  
magnézium-sztearát  
mannit

#### Filmbevonat

vörös vas-oxid (E172)  
(szója)lecitin (E322)  
makrogol  
poli(vinil)-alkohol  
talkum  
titán-dioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Olumiant 1 mg filmtabletta

14 vagy 28 db filmtabletta poli(vinil-klorid)/polietilén/poliklórtrifluoretilén – alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

28×1 db filmtabletta poli(vinil-klorid)/alumínium/orientált poliamid – alumínium perforált, egyadagos buboréksomagolásban, dobozban.

#### Olumiant 2 mg és 4 mg filmtabletta

14, 28, 35, 56, 84 vagy 98 db filmtabletta poli(vinil-klorid)/polietilén/poliklórtrifluoretilén – alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

28×1 vagy 84×1 db filmtabletta poli(vinil-klorid)/alumínium/orientált poliamid – alumínium perforált, egyadagos buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, fontolóra vehető a tablettát vízben történő diszpergálása. A tablettát diszpergálásához csak víz használható. Csak az adott dózishoz szükséges számú tablettát szabad diszpergálni.

- Helyezze az egész tablettát egy 5–10 ml, szobahőmérsékletű vizet tartalmazó edénybe, és óvatosan kavargassa, hogy szétoszlassa a tablettát. 10 percbe telhet, mire a tablettát finoman diszpergál, egy zavaros, halvány rózsaszín szuszpenziót eredményezve. Kismértékű üledék előfordulhat.
- A tablettát eloszlása után óvatosan keverje össze még egyszer, majd azonnal adja be a teljes szuszpenziót.
- Öblítse át az edényt 5–10 ml szobahőmérsékletű vízzel, majd azonnal adja be a teljes mennyiséget.

A vízben diszpergált tablettát szobahőmérsékleten legfeljebb 4 órán keresztül stabil.

Ha bármilyen okból nem kerül beadásra a teljes szuszpenzió, ne diszpergáljon vagy adjon be további tablettát, hanem várja meg a következő dózis tervezett beadásának idejét.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

### Olumiant 1 mg filmtabletta

EU/1/16/1170/017  
EU/1/16/1170/018  
EU/1/16/1170/019

### Olumiant 2 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. február 13.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. november 12.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK  
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB  
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A baricitinib bármely tagállamban történő forgalomba hozatalt megelőzően a forgalombahozatali engedély jogosultjának megegyezésre kell jutnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyagok tartalmát és formáját illetően, beleértve a kommunikációs médiumokat, disztribúciós csatornákat és a program bármely egyéb elemét.

A program legfontosabb célja a gyógyszert felírók számára világossá tenni a gyógyszer használatával kapcsolatos kockázatokat, illetve felhívni a figyelmet a baricitinib-kezelés előtt és közben alkalmazandó specifikus kockázatminimalizálásra irányuló intézkedésekre.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy mindazon tagállamokban, ahol a baricitinib forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember, aki feltételezhetően baricitinibet írhat fel, megkapja a szakorvosoknak szóló oktatási anyagot, melynek az alábbiakat kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás
- betegtájékoztató, melyben megtalálható a betegeknek szóló figyelmeztető kártya
- a betegtanácsadást támogató útmutató az egészségügyi szakemberek számára
- további betegeknek szóló figyelmeztető kártyák

**Az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatónak** az alábbi kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Az indikációra és az adagolásra vonatkozó útmutatásokat, melyek megerősítik, hogy kiknél kell alkalmazni a baricitinibet.
- A baricitinib növeli a fertőzések lehetséges kockázatát. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha fertőzésre utaló jelek és tünetek jelennek meg. Mivel az időseknél és a cukorbetegyeknél általában nagyobb a fertőzések incidenciája, körültekintéssel kell eljárni az idősek és a cukorbetegyek kezelésekor. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknek a baricitinib csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.
- A baricitinib alkalmazását abba kell hagyni herpes zoster vagy más, hagyományos kezelésre nem reagáló fertőzés esetén, míg az el nem múlik. A baricitinib-kezelés alatt vagy röviddel azt megelőzően a betegek nem immunizálhatók élő, attenuált vakcinával.
- A kezelés megkezdése előtt valamennyi betegnél, de különösen a gyermekeknél és serdülőknél ajánlott, hogy kapják meg a hatályos helyi immunizációs irányelveknek megfelelő valamennyi oltást.
- A gyógyszert felíró orvosnak a baricitinib-kezelés megkezdése előtt a betegeket vírusos hepatitisre szűrnie kell. Az aktív tuberkulózist szintén ki kell zárni.
- A baricitinib alkalmazása összefüggésbe hozható a hyperlipidaemiával; a gyógyszert felíró orvosnak monitoroznia kell a beteg lipidparamétereit, illetve kezelnie kell, ha hyperlipidaemiát diagnosztizált.
- A baricitinib növeli a vénás thrombosis és a pulmonalis embolia kockázatát. A cardiovascularis vagy a malignus betegségek kockázati tényezőin kívüli, ismert mélyvénás thrombosis (DVT)/pulmonalis embolia (PE) kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek a baricitinibet körültekintően kell alkalmazni. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha DVT/PE-re utaló jelek és tünetek jelennek meg.
- Potenciálisan megnövekedett a MACE kockázata bizonyos kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknek, akiknél JAK-gátló-kezelést alkalmaznak, beleértve a baricitinibet is. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknek, az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegeknek, valamint az egyéb cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező betegeknek a baricitinib csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.
- JAK-gátlókkal, köztük baricitinibbel kezelt betegeknek lymphomáról és más rosszindulatú daganatokról számoltak be. A 65 évesnél idősebb betegeknek, az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegeknek, valamint az egyéb malignus betegségek kockázati tényezőivel (pl. meglévő malignus betegség vagy az anamnézisben szereplő malignus betegség) rendelkező betegeknek a baricitinib csak akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.
- A baricitinib terhesség során ellenjavallt, mivel a preklinikai adatok csökkent magzati növekedést és fejlődési rendellenességeket mutattak ki. Az orvosnak a fogamzóképes nők számára javasolnia kell a fogamzásgátlást a kezelés időtartama, illetve annak befejezését követően még egy hétig. Amennyiben feltehetően a beteg terhességet tervez, a baricitinib-kezelést abba kell hagyni.
- A betegeknek szóló figyelmeztető kártya célját és felhasználásának módját.

**A betegeknek szóló figyelmeztető kártyának** az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

- A baricitinib-kezelés növelheti a fertőzéseknek, illetve a vírusok újbóli aktiválódásának kockázatát, amelyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak.
- A fertőzések jelei és tünetei, beleértve az általános tüneteket, de különösen a tuberculosis és a

herpes zoster jeleit és tüneteit; figyelmeztetés a betegek számára, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a fertőzésre utaló jelek és tünetek jelennek meg.

- A betegeknek azonnali orvoshoz kell fordulniuk, ha szívinfarktus vagy stroke jelei és tünetei jelentkeznek.
- A baricitinib nem szedhető terhesség alatt; a nőbetegeknek tájékoztatnia kell az orvosukat, ha teherbe esnek (vagy terhességet terveznek).
- A baricitinib vérrög képződéséhez vezethet a lábban, amely eljuthat a tüdőbe; meg kell adni a jelek és tünetek leírását, azzal a figyelmeztetéssel, hogy vérrög képződésére utaló jelek vagy tünetek megjelenése esetén a beteg azonnal forduljon orvoshoz.
- A baricitinib nem melanoma típusú bőrrákot okozhat; a betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal, amennyiben új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt vagy ezt követően vagy ha a meglévő elváltozások külleme megváltozik; a betegeknek tájékoztatniuk kell erről a kezelőorvosukat.
- A gyógyszer felíró szakorvos elérhetőségei.
- A betegeknek szóló figyelmeztető kártyát a betegnek mindig magánál kell tartania, és meg kell mutatnia a kezelésben részt vevő másik egészségügyi szakembernek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ AZ 1 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Olumiant 1 mg filmtabletta  
baricitinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg baricitinibet tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
28×1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

QR-kód beillesztése + [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)**

EU/1/16/1170/017	(14 filmtabletta)
EU/1/16/1170/018	(28 filmtabletta)
EU/1/16/1170/019	(28×1 filmtabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olumiant 1 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁRJELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁS AZ 1 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olumiant 1 mg tableta  
baricitinib

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Lilly

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H.  
K.  
Sze.  
Csüt.  
P.  
Szo.  
Vas.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**PERFORÁLT, EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS AZ 1 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olumiant 1 mg tableta  
baricitinib

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Lilly

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ A 2 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Olumiant 2 mg filmtabletta  
baricitinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg baricitinibet tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
35 filmtabletta  
56 filmtabletta  
84 filmtabletta  
98 filmtabletta  
28×1 filmtabletta  
84×1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

QR-kód beillesztése + [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olumiant 2 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁRJELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁS A 2 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olumiant 2 mg tableta  
baricitinib

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Lilly

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H.  
K.  
Sze.  
Csüt.  
P.  
Szo.  
Vas.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**PERFORÁLT, EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS A 2 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olumiant 2 mg tableta  
baricitinib

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Lilly

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ A 4 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Olumiant 4 mg filmtabletta  
baricitinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg baricitinibet tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
35 filmtabletta  
56 filmtabletta  
84 filmtabletta  
98 filmtabletta  
28×1 filmtabletta  
84×1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

QR-kód beillesztése + [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Olumiant 4 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁRJELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁS A 4 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olumiant 4 mg tableta  
baricitinib

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Lilly

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H.  
K.  
Sze.  
Csüt.  
P.  
Szo.  
Vas.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**PERFORÁLT, EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS A 4 MG-OS FILMTABLETTÁHOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Olumiant 4 mg tableta  
baricitinib

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Lilly

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Olumiant 1 mg filmtabletta**  
**Olumiant 2 mg filmtabletta**  
**Olumiant 4 mg filmtabletta**  
baricitinib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Olumiant, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Olumiant szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Olumiantot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Olumiantot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Olumiant, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Olumiant hatóanyaga a baricitinib. Ez az úgynevezett Janus-kináz-gátlók csoportjába tartozik, amelyek segítik csökkenteni a gyulladást.

#### **Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)**

Az Olumiant közepesen súlyos, illetve súlyos reumás ízületi gyulladásban szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál, ha a korábbi kezelés nem hatott megfelelőképpen, vagy nem tolerálták azt. Az Olumiant alkalmazható önmagában vagy más gyógyszerekkel, pl. metotrexáttal együtt.

Az Olumiant csökkenti a szervezetben a gyulladásban szerepet játszó „Janus-kináz” nevű enzim működését. Az enzim működésének csökkentésével az Olumiant segít csökkenteni az ízületi fájdalmat, merevséget és duzzanatot, a fáradtságot, és segít lelassítani a csont és porc károsodását az ízületekben. Ezek a hatások elősegíthetik, hogy Ön a normál napi tevékenységét végezze, és ezzel javítják a reumatoid artritiszben szenvedő betegek életminőségét.

#### **Veleszületett allergiás bőrgyulladás (atópiás dermatitisz)**

Az Olumiant közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitiszben, más néven atópiás ekcémában szenvedő 2 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők, valamint felnőtt betegek kezelésére szolgál. Az Olumiant alkalmazható akár a bőrre felvitt ekcémagyógyszerekkel együtt, akár önmagában.

Az Olumiant csökkenti a szervezetben a gyulladásban szerepet játszó „Janus-kináz” nevű enzim működését. Az enzim működésének csökkentésével az Olumiant segít javítani a bőr állapotát, és csökkenti a viszketést. Az Olumiant enyhíti továbbá a viszketés alvásra gyakorolt zavaró hatását, és javítja az életminőséget. Az Olumiant igazoltan enyhíti az atópiás dermatitiszhez társuló bőrfájdalmat, valamint szorongásos és depressziós tüneteket.



### **Foltos hajhullás (alopecia areata)**

Az Olumiant súlyos foltos hajhullásban szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. A foltos hajhullás a fejbőrt, az arcot, és ritkán a test más területeit érintő gyulladással, nem hegesedő szőrhullással járó autoimmun betegség, ami ismételten visszatérhet és súlyosbodhat.

Az Olumiant csökkenti a szervezetben a gyulladásban szerepet játszó „Janus-kináz” nevű enzim működését. Az enzim működésének csökkentésével az Olumiant elősegíti, hogy a haj, illetve a szőrzet visszanőjön a fejbőrön, az arcon és a test egyéb, a betegség által érintett területein.

### **Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz), az inak tapadási helyének gyulladással elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz) és gyermekkori, pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás (juvenilis artritisz pszoriatika)**

Az Olumiant az aktív poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben, egy gyulladással járó ízületi betegségben szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére szolgál.

Az Olumiant az aktív entezitisszel társult artritiszben, az ízületek, illetve azon részek, ahol az inak a csontokhoz tapadnak, gyulladással járó betegségben szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére is szolgál.

Az Olumiant az aktív juvenilis artritisz pszoriatikában, egy olyan betegségben, ahol az ízületek gyulladással gyakran pikkelysömör is kíséri, szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére is szolgál.

Az Olumiant alkalmazható önmagában vagy metotrexáttal együtt is.

## **2. Tudnivalók az Olumiant szedése előtt**

### **Ne szedje az Olumiantot:**

- ha allergiás a baricitinib-re vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes, vagy úgy gondolja, terhes lehet.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Olumiant-kezelés előtt és alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön 65 évesnél idősebb. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknél fokozott lehet a fertőzések, szívproblémák, beleértve a szívrohamot, illetve bizonyos ráktípusok kockázata. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy az Olumiant megfelelő-e az Ön számára.
- Önnek jelenleg valamilyen aktuálisan fertőzése van, vagy ha Ön gyakran kap el fertőzéseket. Közölje kezelőorvosával, ha lázat, sebeket, a szokásosnál nagyobb fáradtságot, vagy fogászati problémákat észlel, mivel ezek fertőzés jelei lehetnek. Az Olumiant csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni ellenálló-képességét, ronthatja a fennálló fertőzést, vagy növelheti új fertőzés kialakulásának esélyét. Ha Ön cukorbeteg vagy 65 éves vagy idősebb, nagyobb eséllyel kaphat el fertőzéseket.
- jelenleg tuberkulózisban (tbc) szenved, vagy korábban abban szenvedett. Az Olumiant alkalmazása előtt Önnek a tuberkulózis kimutatására irányuló vizsgálatokon kell részt vennie. Közölje kezelőorvosával, ha tartósan köhög, láza van, éjszaka izzad és csökkent a testtömege az Olumiant-kezelés alatt, mivel ezek tuberkulózis jelei lehetnek.
- korábban herpesz fertőzése (övsömör) volt, mert az Olumiant alkalmazása esetén kiújulhat. Közölje kezelőorvosával, ha az Olumiant-kezelés alatt hólyagos, fájdalmas bőrkiütések jelentkeznek, mivel ezek övsömör jelei lehetnek.
- korábban hepatitisz B- vagy C-fertőzése (májgyulladás) volt, vagy jelenleg van.
- védőoltás beadása előtt áll. Ön nem kaphat bizonyos (élő) kórokozót tartalmazó védőoltásokat az Olumiant alkalmazása alatt.

- Önnek daganatos betegsége van vagy volt, dohányzik vagy korábban dohányzott, kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy az Olumiant megfelelő-e az Ön számára.
- Önnek rossz a májműködése.
- Önnek szívproblémái vannak vagy voltak, mivel kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy az Olumiant megfelelő-e az Ön számára.
- Előzőleg vérrög volt az alsó végtagi vénáiban (mélyvénás trombózis) vagy a tüdejében (tüdőembólia) vagy ezek kialakulásának fokozott a kockázata (például: ha nemrégiben nagyobb műtéten esett át, ha hormonális fogamzásgátlót alkalmaz/hormonpótló kezelésben részesül, vagy ha Önnél vagy közeli hozzátartozóinál véralvadási rendellenességet állapítottak meg). Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy az Olumiant megfelelő-e az Ön számára. Tájékoztassa kezelőorvosát az alábbiak megjelenésekor: hirtelen légszomj vagy légzési nehézség, mellkasi fájdalom vagy fájdalom a hát felső részén, a láb- vagy a kar megdagadása, lábfájdalom vagy -érzékenység, illetve bőrpír vagy elszíneződés a lábon vagy a karon, mivel ezek a vénákban lévő vérrög jelei lehetnek.
- korábban volt már divertikulitisz nevű betegsége (ez a vastagbélgyulladás egyik fajtája), illetve gyomorfekélye vagy bélfekélye (lásd 4. pont).
- Nem melanoma típusú bőrrák eseteit figyeltek meg az Olumiantot szedő betegeknél. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy az Olumiant szedése alatt rendszeresen végezzen bőrvizsgálatot. Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés során vagy azt követően, illetve a meglévő elváltozások külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.

Amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon orvoshoz:

- zihálás;
- erős szédülés vagy ájulásérzés;
- az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata;
- csalánkiütés (viszketés vagy bőrkkiütés);
- erős hasi fájdalom, különösen ha láz, hányinger és hányás kíséri;
- erős mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (amely átterjedhet a karra, állkapocsra, nyakra, hátra);
- légszomj;
- hideg verejtékezés;
- egyoldali gyengeség a karban és/vagy a lábban;
- elkent beszéd.

Vérvizsgálatra lehet szükség az Olumiant elkezdése előtt, illetve a szedés alatt annak ellenőrzésére, hogy nem alacsony-e a vörösvértest száma (anémia, vérszegénység), a fehérvérsejtszáma (neutropénia vagy limfopénia), nem magas-e a vérzsír (koleszterin) szintje, vagy nem magasak-e a májenzim szintjei; ezzel lehet biztosítani, hogy az Olumiant-kezelés ne okozzon problémát.

### **Gyermekek és serdülők**

Amennyiben lehetséges, a gyermekeknek és a serdülőknek az Olumiant alkalmazása előtt az összes oltást meg kell kapniuk.

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek.

Ne adja ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb, foltos hajhullásban szenvedő gyermekeknek és serdülőknek, mivel nem áll rendelkezésre információ az ebben a betegségben való alkalmazásról.

### **Egyéb gyógyszerek és az Olumiant**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Olumiant szedése előtt, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- probenecid (köszvényre), mivel ez a gyógyszer növelheti az Olumiant szintjét a vérben. Ha Ön probenecidet szed, az Olumiant javasolt adagja felnőtteknek naponta egyszer 2 mg; gyermekek és serdülők esetében az adagot a felére kell csökkenteni.
- injekcióban adható reumaellenes gyógyszer;
- injekcióban adható, az immunrendszer működését gátló gyógyszerek, köztük az úgynevezett célzott biológiai (antitest-) terápiák;
- olyan gyógyszerek, amelyek a szervezet immunválaszt szabályozzák, például azatioprin, takrolimusz vagy ciklosporin;
- a Janus-kináz-gátlók csoportjába tartozó egyéb gyógyszerek;
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a divertikulitisz kialakulásának kockázatát, mint például a nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (általában az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással járó betegségeinek kezelésére alkalmazzák) és/vagy opioidok (súlyos fájdalom csillapítására alkalmazzák) és/vagy kortikoszteroidok (általában gyulladással járó betegségeik kezelésére alkalmazzák) (lásd 4. pont).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az Olumiant-kezelés alatt, és az utolsó Olumiant-kezelés után még legalább egy hétig. Azonnal kezelőorvosához kell fordulnia, ha teherbe esik, mivel az Olumiant terhesség alatt nem alkalmazható.

Nem alkalmazhatja az Olumiantot a szoptatás alatt, mivel nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe. Önnek és kezelőorvosának együtt kell eldöntenie, hogy szoptat, vagy szedi az Olumiantot. Egyszerre a kettőt nem teheti.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Olumiant nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **Az Olumiant nátriumot tartalmaz**

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni az Olumiantot?**

A kezelést az Önnél fennálló betegség diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz), veleszületett allergiás bőrgyulladás (atópiás dermatitisz) és foltos hajhullás (alopecia areata) felnőtteknél**

A javasolt adag 4 mg naponta egyszer. Kezelőorvosa adhat Önnél alacsonyabb, 2 mg-os adagot naponta egyszer, különösen akkor, ha Ön 65 évesnél idősebb, vagy Önnél fokozott a fertőzések, a vérrögök, a súlyos szív-érrendszeri (kardiovaszkuláris) események vagy a rosszindulatú daganatok kialakulásának a kockázata.

Ha a gyógyszer hatásos, kezelőorvosa dönthet az adag csökkentéséről.

Ha Önnél csökkent a veseműködése, az Olumiant javasolt adagja 2 mg naponta egyszer.

### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

A 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek a javasolt adag 4 mg naponta egyszer. A 10 kg vagy annál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek a javasolt adag 2 mg naponta egyszer.

Csökkent veseműködés esetén az Olumiant javasolt adagját a felére kell csökkenteni.

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a tablettát fel lehet oldani vízben:

- Helyezze az egész tablettát egy 5–10 ml, szobahőmérsékletű vizet tartalmazó edénybe, és óvatosan kavargassa, hogy szétoszlassa a tablettát (az darabokra essen). 10 percbe telhet, mire a tablettát finoman szétoszlik, egy zavaros, halvány rózsaszín szuszpenziót eredményezve. Kismértékű üledék előfordulhat.
- A tablettát eloszlása után óvatosan keverje össze még egyszer, majd azonnal nyelje le a keveréket.
- Öblítse át az edényt 5–10 ml szobahőmérsékletű vízzel kavargatva, és azonnal nyelje le a keveréket, hogy biztosan bevegye a teljes adagot.

A tablettát szétosztásához csak víz használható.

A vízben elosztott tablettát szobahőmérsékleten legfeljebb 4 órán keresztül használható fel.

Ha a tablettát vízben elosztatták, és a vízben elosztott adagnak csak egy része került bevitelre, a következő napig várni kell a következő tervezett adag bevitelével.

### **Az alkalmazás módja**

Az Olumiantot szájon át kell szedni. A tablettát vízzel kell bevenni.

A tablettákat beveheti étkezés közben, de étkezéstől függetlenül is. Esetleg segíthet, hogy ne felejtse el bevenni az Olumiantot, ha minden nap ugyanabban az időben veszi be.

### **Ha az előírtnál több Olumiantot vett be**

Ha az előírtnál több Olumiantot vett be, forduljon kezelőorvosához. A 4. pontban leírt néhány mellékhatás fordulhat elő Önnél.

### **Ha elfelejtette bevenni az Olumiantot**

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut.
- Ha egész nap elfelejtette bevenni az adagot, hagyja ki ezt az adagot, és csak egy adagot vegyen be a szokásos módon a következő napon.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Olumiant szedését**

Ne hagyja abba az Olumiant szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Súlyos mellékhatások**

**Fertőzések, mint például az övsömör és a tüdőgyulladás**, amelyek 10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek:

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- övsömör (herpesz zoster): fájdalmas bőrkiütések hólyagokkal és lázzal (ez atópiás dermatitiszben

- „nagyon ritka”, foltos hajhullásban pedig „nem gyakori” volt);
  - tüdőgyulladás: tartós köhögés, láz, légszomj és fáradtság (ez atópiás dermatitiszben és foltos hajhullásban „nem gyakori” volt).
- A súlyos tüdőgyulladás és a súlyos övsömör előfordulása „nem gyakori” volt.

### Egyéb mellékhatások

#### Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- torok és orrüregi fertőzések;
- magas vérzsírszint (koleszterin) a vérben, ami laboratóriumi vizsgálattal mutatható ki.

#### Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- ajakherpesz (herpesz simplex);
- hányingert vagy hasmenést okozó fertőzés (gastroenteritisz);
- húgyúti fertőzés;
- magas vérlemezkeszám (a véralvadásban szerepet játszó sejtek), vérvizsgálattal mutatható ki (ez atópiás dermatitiszben és foltos hajhullásban „nem gyakori” volt);
- fejfájás;
- hányinger (ez atópiás dermatitiszben „nem gyakori” volt);
- hasi fájdalom (ez foltos hajhullásban „nem gyakori” volt);
- magas májenzimszintek, vérvizsgálattal mutatható ki (ez atópiás dermatitiszben „nem gyakori” volt);
- bőркиütés;
- pattanás (más néven akne, ez reumatoid aritriszben „nem gyakori” volt);
- a kreatin-kináznak nevezett enzim szintjének emelkedése, vérvizsgálattal mutatható ki (ez reumatoid aritriszben „nem gyakori” volt);
- a szőrtüszők gyulladása (duzzanata), különösen a fejbőr azon területén, ahol a haj visszánövése figyelhető meg (foltos hajhullás esetén figyelték meg).

#### Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám (neutrofilek), vérvizsgálattal mutatható ki;
- magas vérzsírszint (trigliceridek), vérvizsgálattal mutatható ki;
- magas májenzimszintek, vérvizsgálattal mutatható ki (ez foltos hajhullásban „gyakori” volt);
- testtömeg-növekedés;
- arcduzzanat;
- csalánkiütés;
- vérrögzépződés a tüdőerekben;
- vérrögzépződés az alsó végtagok vagy a medence vénáiban, amit mélyvénás trombózisnak is neveznek;
- divertikulitisz (a bél falán lévő kis, zsebszerű kitüremkedések fájdalmas gyulladása).

### Gyermekek és serdülők

- **Gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás aritrisz), az inak tapadási helyének gyulladással elváltozásával társult reumás izületi gyulladás (entezitisszel társult aritrisz) és gyermekkori, pikkelysömört kísérő izületi gyulladás (juvenilis aritrisz pszoriatika):** Egy 2 éves vagy annál idősebb, gyermekkori, ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban, az inak tapadási helyének gyulladással elváltozásával társult reumás izületi gyulladásban és gyermekkori pikkelysömört kísérő izületi gyulladásban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatban a fejfájás nagyon gyakori volt, az alacsony fehérvérsejtszám és a vérrögzépződés a tüdőben gyakori volt (mindegyik esetében 82 gyermekből 1 gyermek).
- **Gyermekkori veleszületett allergiás bőrgyulladás (atópiás dermatitisz, más néven atópiás ekcéma):** Egy 2 éves vagy annál idősebb, gyermekkori, veleszületett allergiás bőrgyulladásban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatban a mellékhatások megegyeztek a felnőtt betegeknel tapasztaltakkal, kivéve a fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony számát, ami a felnőttekhez képest gyakoribb volt.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Olumiantot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A buborécsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Olumiant?**

- A készítmény hatóanyaga a baricitinib. 1 mg, 2 mg vagy 4 mg baricitinibet tartalmaz filmtablettaként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont „Az Olumiant nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát, mannit, vörös vas-oxid (E172), (szója)lecitin (E322), makrogol, poli(vinil) alkohol, talkum és titán-dioxid (E171).

### **Milyen az Olumiant külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Olumiant 1 mg filmtabletta: halvány rózsaszín, 6,75 mm átmérőjű, kerek tabletta, egyik oldalán „Lilly”, másik oldalán „1” jelöléssel.

Olumiant 2 mg filmtabletta: világos rózsaszín, 9×7,5 mm méretű, hosszúkás tabletta, egyik oldalán „Lilly”, másik oldalán „2” jelöléssel.

Olumiant 4 mg filmtabletta: közép rózsaszín, 8,5 mm átmérőjű, kerek tabletta, egyik oldalán „Lilly”, másik oldalán „4” jelöléssel.

A tabletták lekerekítettek, és mindkét oldalukon mélyedés található, hogy könnyű legyen felvenni őket.

Az Olumiant 1 mg filmtabletta 14 és 28 db tablettát tartalmazó, naptárjelzéses buborécsomagolásban, illetve 28×1 db tablettát tartalmazó, perforált, egyadagos buborécsomagolásban kerül forgalomba. Az Olumiant 2 mg és 4 mg filmtabletta 14, 28, 35, 56, 84 és 98 db tablettát tartalmazó, naptárjelzéses buborécsomagolásban, illetve 28×1 és 84×1 db tablettát tartalmazó, perforált, egyadagos buborécsomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül minden kiszereles kerül forgalomba.

### **A forgalombahozatali engedély jogosultja**

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

## **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

**Italia**

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

Oy Eli Lilly Finland Ab

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A QR-kódot be kell illeszteni + [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**Kérjük, tépje le a betegtájékoztató alábbi részét, és tartsa magánál.**

**OLUMIANT (baricitinib) - Információ a betegek számára**

**Ez a dokumentum fontos információkat tartalmaz, amelyekkel Önnek tisztában kell lennie az Olumiant-kezelés előtt és alatt.**

Tartsa ezt a tájékoztatót magánál, és mutassa meg az Önt gondozó vagy kezelő egészségügyi dolgozóknak.

**Az Ön neve:**

\_\_\_\_\_

**Kezelőorvos neve (aki az Olumiantot felírta):**

\_\_\_\_\_

**Kezelőorvos telefonszáma:**

\_\_\_\_\_

**Terhesség**

- Ne szedje az Olumiantot, ha terhes, vagy úgy gondolja, terhes lehet.
- Az Olumiant szedése alatt (és a kezelés befejezése után még 1 hétig) alkalmazzon hatékony fogamzásgátló módszert.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön teherbe esett (vagy terhességet tervez).

**Fertőzések**

Az Olumiant ronthat egy meglévő fertőzésen, illetve növelheti Önnél egy új fertőzés kialakulásának, illetve a vírusok újbóli aktiválódásának esélyét. Ha Ön cukorbeteg vagy 65 évesnél idősebb, nagyobb eséllyel kaphat fertőzéseket. A fertőzés súlyossá válhat, ha nem kezelik. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek Önnél, például:

- Láz, sebek, a szokásosnál jelentősebb fáradtságérzés vagy fogászati problémák.
- Nem múló köhögés, éjszakai izzadás és fogyás. Ezek a tuberkulózis (tbc, a tüdő fertőzőes megbetegedése) tünetei lehetnek.
- Fájdalmas bőrkiütések hólyagokkal. Ez a herpesz zoster fertőzés jelei lehetnek.

**Nem melanoma típusú bőrrák**



	<p>Nem melanoma típusú bőrrák eseteit figyeltek meg Olumiantot szedő betegeknél. Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés során vagy ezt követően, illetve a meglévő elváltozások külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.</p> <p><b><u>Vérrögképződés</u></b></p> <p>Az Olumiant vérrög képződését okozhatja az alsó végtagokban, amely a tüdőbe juthat. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• az egyik láb vagy kar megdagadása vagy fájdalma,</li><li>• az egyik láb vagy kar meleg tapintása vagy kivörösödése,</li><li>• szokatlan légszomj,</li><li>• szapora légzés,</li><li>• mellkasi fájdalom.</li></ul> <p><b><u>Szívroham vagy sztrók</u></b></p> <p>Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• erős mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (amely átterjedhet a karra, állkapocsra, nyakra, hátra),</li><li>• légszomj,</li><li>• hideg verejtékezés,</li><li>• egyoldali gyengeség a karban és/vagy a lábban,</li><li>• elkent beszéd.</li></ul>
--	---