

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes
Olumiant 2 mg apvalkotās tabletes
Olumiant 4 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg baricitiniba (*baricitinibum*).

Olumiant 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg baricitiniba (*baricitinibum*).

Olumiant 4 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 4 mg baricitiniba (*baricitinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes

Ļoti gaiši sārtas, 6,75 mm lielas, apaļas tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "1" otrā pusē.

Olumiant 2 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sārtas, 9 x 7,5 mm lielas, iegarenas tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "2" otrā pusē.

Olumiant 4 mg apvalkotās tabletes

Vidēji sārtas, 8,5 mm lielas, apaļas tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "4" otrā pusē.

Tabletēm ir iedobe katrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Baricitinibs ir indicēts vidēji smaga līdz smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija pret vienu vai vairākām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ) vai ir to nepanesamība. Baricitinibu drīkst lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu (pieejamo informāciju par dažādām kombinācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

Atopiskais dermatīts

Baricitinibs ir indicēts vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuri ir kandidāti sistēmiskai terapijai.

Plankumainā plikgalvība (*alopecia areata*)

Baricitinibs ir indicēts smagas plankumainās plikgalvības (*alopecia areata*) ārstēšanai pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem no 12 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Juvenils idiopātisks artrīts

Baricitinibs ir indicēts aktīva juvenila idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienām iepriekš lietotajām tradicionālajām sintētiskajām vai bioloģiskajām SMPRZ vai kuriem bijusi to nepanesamība.

- Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (poliartikulāra reimatoīdā faktora pozitīvs (RF+) vai negatīvs (RF-), izplatījies oligoartikulārs),
- ar entezītu saistīts artrīts un
- juvenils psoriātisks artrīts.

Baricitinibu var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstiem, kuriem ir pieredze ar šīm zālēm ārstējamo traucējumu diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienreiz dienā. Deva 2 mg vienreiz dienā ir ieteicama pacientiem ar augstāku venozās trombembolijas (VTE), nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events*, MACE) un ļaundabīgu audzēju risku, ≥ 65 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devu 4 mg vienreiz dienā var apsvērt pacientiem, kuriem, lietojot 2 mg vienreiz dienā, nav sasniegta pietiekama slimības aktivitātes kontrole. Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg vienreiz dienā, ir sasniegta ilgstoša slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota devas pakāpeniska samazināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atopiskais dermatīts

Pieaugušie

Baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienreiz dienā. Deva 2 mg vienreiz dienā ir ieteicama pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku, ≥ 65 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devu 4 mg vienreiz dienā var apsvērt pacientiem, kuriem, lietojot 2 mg vienreiz dienā, nav sasniegta pietiekama slimības aktivitātes kontrole. Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg vienreiz dienā, ir sasniegta ilgstoša slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota devas pakāpeniska samazināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Baricitinibu var lietot kopā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Lietojot kopā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem, baricitiniba efektivitāte var būt lielāka (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Drīkst lietot lokāli lietojamus kalcineirīna inhibitorus, taču tikai uz jutīgiem ādas apvidiem, piemēram, uz sejas, kakla, ādas krokās un dzimumorgānu apvidū.

Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem pēc 8 ārstēšanas nedēļām nav vērojams terapeitisks ieguvums.

Bērni un pusaudži (no 2 gadu vecuma)

Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 30 kg ieteicamā deva ir 2 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem ar ieteicamo devu ir panākta stabila slimības aktivitātes kontrole un ir piemērota pakāpeniska devas samazināšana, devu var samazināt uz pusi.

Baricitinibu var lietot kopā ar lokālajiem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Var izmantot arī vietēji lietojamus kalcineirīna inhibitorus, taču tos drīkst lietot tikai uz jutīgiem ādas apvidiem, piemēram, sejas, kakla, ādas krokās un dzimumorgānu apvidū.

Pacientiem, kuriem pēc 8 nedēļas ilgas terapijas nav pierādījumu par tās sniegto ieguvumu, var apsvērt terapijas pārtraukšanu.

Plankumainā plikgalvība

Pieaugušie

Baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienu reizi dienā. Deva 2 mg vienreiz dienā ir ieteicama pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku, ≥ 65 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devu 4 mg vienreiz dienā var apsvērt pacientiem, kuriem, lietojot 2 mg vienreiz dienā, nav sasniegta pietiekama slimības aktivitātes kontrole. Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg devu vienu reizi dienā, ir sasniegta ilgstoša slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota pakāpeniska devas samazināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tiklīdz ir panākta stabila atbildes reakcija, terapiju ieteicams turpināt vismaz vairākus mēnešus, lai novērstu recidīva rašanos. Terapijas sniegtā ieguvuma un radītā riska attiecība ar regulāru starplaiku atkārtoti jānosaka katram konkrētam pacientam.

Terapijas pārtraukšanu var apsvērt pacientiem, kuriem pēc 36 nedēļas ilgas terapijas nav pierādījumu par tās sniegto ieguvumu.

Pusaudži (12 gadus veci un vecāki)

Baricitiniba ieteicamā deva pacientiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk ir 4 mg vienu reizi dienā. Informāciju par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg, skatīt turpmāk 4.2. apakšpunktā, "Pediatriskā populācija". Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg vienreiz dienā, ir sasniegta noturīga slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota devas pakāpeniska samazināšana.

Tiklīdz ir panākta stabila atbildes reakcija, terapiju ieteicams turpināt vismaz vairākus mēnešus, lai novērstu recidīva rašanos. Terapijas sniegtā ieguvuma un radītā riska attiecība ar regulāru starplaiku atkārtoti jānosaka katram konkrētam pacientam.

Terapijas pārtraukšanu var apsvērt pacientiem, kuriem pēc 36 nedēļas ilgas terapijas nav pierādījumu par tās sniegto ieguvumu.

Juvenils idiopātisks artrīts (pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz 18 gadiem)

Pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk par 30 kg ieteicamā deva ir 2 mg vienu reizi dienā.

Ja pēc 12 nedēļu ārstēšanas pacientam nav terapeitiska ieguvuma, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas uzsākšana

Ārstēšanu nedrīkst sākt pacientiem, kuriem absolūtais limfocītu skaits (ALS) ir mazāks par $0,5 \times 10^9$ šūnām/l, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par 1×10^9 šūnām/l, vai kuriem hemoglobīna līmenis ir mazāks par 8 g/dl. Ārstēšanu drīkst uzsākt, tiklīdz rādītāji ir paaugstinājušies un pārsniedz šīs robežas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas samazināšana

Ja pacients lieto spēcīgus organisko anjonu transportproteīna 3 (OAT3) inhibitorus, piemēram, probenecīdu, vai pacienta kreatinīna klīrenss ir robežās no 30 līdz 60 ml/min, pediatriem pacientiem deva ir jāsamazina uz pusi, bet pieaugušiem pacientiem ieteicamā deva ir 2 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Ieteicamā deva ir 2 mg vienreiz dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–60 ml/min. Pediatriem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30–60 ml/min, baricitiniba ieteicamā deva jāsamazina uz pusi. Baricitinību nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Baricitinību nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Klīniskā pieredze pacientiem vecumā ≥ 75 gadi ir ļoti ierobežota.

Pediatrikā populācija

Baricitiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, kuriem ir atopiskais dermatīts vai juvenīlais idiopātiskais artrīts, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Informāciju par devām bērniem no 2 gadu vecuma skatīt iepriekš 4.2. apakšpunktā.

Baricitiniba drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu < 30 kg, kuriem ir plankumainā plikgalvība, vēl nav noskaidrota. Dati nav pieejami. Informāciju par devām 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk, skatīt iepriekš 4.2. apakšpunktā.

Pediatriem pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, tās pirms lietošanas drīkst disperģēt ūdenī (skatīt turpmāk “Alternatīvs lietošanas veids bērniem”). Drīkst lietot arī suspensiju iekšķīgai lietošanai, ja tā ir pieejama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Baricitinibs jālieto vienreiz dienā kopā ar uzturu vai bez tā un to drīkst lietot jebkurā dienas laikā.

Alternatīva lietošana bērniem

Pediatrikajiem pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, var apsvērt to disperģēšanu ūdenī. Tabletes disperģēšanai jāizmanto tikai ūdens. Jādisperģē tikai tik daudz tablešu, cik nepieciešams vienai devai.

Ja jebkāda iemesla dēļ nav izdzerta visa suspensija, nedrīkst disperģēt un lietot vēl vienu tableti, bet ir jānogaida līdz nākamās devas lietošanas laikam.

Norādījumus par šo zāļu disperģēšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana:

- pacientiem no 65 gadu vecuma,
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori (piemēram, smēķēšana pašlaik vai ilgstoša smēķēšana anamnēzē);
- pacientiem ar ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (piemēram, pacientiem, kuriem ir vai anamnēzē ir bijis ļaundabīgs audzējs).

JAK inhibitoru lietošana pacientiem no 65 gadu vecuma

Kā novērots plašā, randomizētā tofacitiniba (cita JAK inhibitora) pētījumā, pacientiem no 65 gadu vecuma ir paaugstināts nopietnu kardiovaskulāru nevēlamu notikumu (*major adverse cardiovascular events*, MACE), ļaundabīgu audzēju, nopietnu infekciju un jebkāda cēloņa nāves risks, tādēļ šādiem pacientiem baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņēma citus JAK inhibitorus, ziņots par nopietnām un dažreiz letālām infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām.

Baricitinibs ir saistīts ar palielinātu infekciju, piemēram, augšējo elpceļu infekciju, rādītāju, salīdzinot ar placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos lietošana kombinācijā ar metotreksātu palielināja infekciju biežumu, salīdzinot ar baricitiniba monoterapiju.

Pacientiem ar aktīvām, hroniskām vai recidivējošām infekcijām pirms terapijas ar baricitinibu uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē tā lietošanas risks un ieguvumi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas infekcija, pacients rūpīgi jāuzrauga un, ja pacientam nav atbildes reakcijas uz standarta terapiju, lietošana uz laiku jāpārtrauc. Terapiju nedrīkst atsākt, kamēr infekcija nav izzudusi.

Tā kā gados vecāku un diabēta slimnieku populācijā kopumā ir lielāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus pacientus un diabēta slimniekus, jāievēro piesardzība. Pacientiem vecumā no 65 gadiem baricitinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Tuberkuloze

Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic tuberkulozes (TB) skrīnings. Baricitinību nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu TB. Pacientiem, kuriem ir iepriekš neārstēta latentā TB, pirms terapijas uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija.

Hematoloģiskās novirzes

Klīniskajos pētījumos ziņots par absolūto neitrofilo leikocītu skaitu (ANS) $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, absolūto limfocītu skaitu (ALS) $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l un hemoglobīna līmeni < 8 g/dl.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai tā uz laiku jāpārtrauc pacientiem, kuriem pacienta standarta apskates laikā konstatēts ANS $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, ALS $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l vai hemoglobīns < 8 g/dl (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Linfocitozes risks ir palielināts gados veciem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Retos gadījumos ziņots par limfoproliferatīviem traucējumiem.

Vīrusu reaktivācija

Klīniskos pētījumos ziņots par vīrusu reaktivāciju, tai skaitā par herpes vīrusa (piemēram, *herpes zoster*, *herpes simplex*) reaktivācijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos par jostas rozi biežāk ziņots pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, kuri iepriekš ārstēti ar bioloģiskām un tradicionālām sintētiskām SMPRZ. Ja pacientam rodas jostas roze, terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz epizode ir beigusies.

Pirms baricitiniba terapijas uzsākšanas jāveic vīrushepatīta skrīnings atbilstoši klīniskām vadlīnijām. Pacientus, kuriem konstatējami aktīva B vai C hepatīta pierādījumi, izslēdza no klīniskajiem pētījumiem. Pacientiem, kuriem bija pozitīvs C hepatīta antivielu noteikšanas rezultāts, bet negatīvs C hepatīta vīrusa RNS noteikšanas rezultāts, bija atļauts piedalīties. Piedalīties bija atļauts arī pacientiem ar B hepatīta virsmas antivielām un B hepatīta kodola antivielām bez B hepatīta virsmas antigēna; jānovēro, vai šādiem pacientiem nenotiek B hepatīta vīrusa (BHV) DNS ekspresija. Ja tiek konstatēta BHV DNS, jākonsultējas ar hepatologu, lai noteiktu, vai ir jāpārtrauc ārstēšana.

Vakcinācija

Dati par atbildes reakciju pret vakcināciju ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem baricitinību, nav pieejami. Dzīvu, novājinātu vakcīnu izmantošana baricitiniba terapijas laikā vai tieši pirms tās nav ieteicama. Pirms tiek uzsākta ārstēšana, tiek rekomendēts visiem pacientiem, īpaši pediatriem pacientiem, veikt vakcināciju saskaņā ar spēkā esošajām vakcinācijas vadlīnijām.

Lipīdi

Ar baricitinību ārstētiem pediatriem un pieaugušiem pacientiem ziņots par devas atkarīgu lipīdu rādītāju asinīs pieaugumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reaģējot uz statīnu terapiju, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīna pieaugums pieaugušajiem samazinājās līdz pirmsterapijas līmenim. Gan pediatriem, gan pieaugušiem pacientiem lipīdu rādītāji jāvērtē aptuveni 12 nedēļas pēc baricitiniba terapijas uzsākšanas un pēc tam pacienti jāārstē atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskām klīniskām vadlīnijām.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Ziņots, ka ar baricitinibu ārstētajiem pacientiem asinīs ir novērota no baricitiniba devas lieluma atkarīga alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartāminotransferāzes (ASAT) aktivitātes palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskos pētījumos ziņots par ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos līdz ≥ 5 un ≥ 10 x virs normas augšējās robežas (NAR). Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos lietošana kombinācijā ar metotreksātu palielināja aknu transamināžu paaugstināšanās biežumu, salīdzinot ar baricitiniba monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacienta standarta aprūpes laikā novēro ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos un rodas aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz šī diagnoze tiek izslēgta.

Ļaundabīgi audzēji

Imūnmodulējošās zāles var paaugstināt ļaundabīgo audzēju, tajā skaitā limfomu, risku. Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tai skaitā baricitinibu, ir ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitiniba (cita JAK inhibitora) lietošanu 50 gadus veciem un vecākiem reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, pēc tofacitiniba lietošanas tika novērots lielāks ļaundabīgu audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas tipa ādas vēža (*non-melanoma skin cancer* - NMSC) rādītājs, salīdzinot ar audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor* - TNF) inhibitoru lietošanu.

Pacientiem no 65 gadu vecuma, kā arī pacientiem, kuri smēķē vai iepriekš ir ilgstoši smēķējuši, vai kuriem ir citi ļaundabīgu audzēju riska faktori, piemēram, ļaundabīgs audzējs pašlaik vai anamnēzē, baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicams periodiski pārbaudīt ādu.

Venoza trombembolija

Baricitiniba retrospektīvā novērojumu pētījumā reimatoīdā artrīta slimniekiem tika novērots lielāks venozo trombembolijas notikumu (*venous thromboembolic events*, VTE) rādītājs, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar TNF inhibitoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitiniba (cita JAK inhibitora) lietošanu 50 gadus veciem un vecākiem reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, pēc tofacitiniba lietošanas atkarībā no tā devas tika novērots lielāks VTE, tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoru lietošanu.

Pacientiem ar kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Nopietni nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)” un “Ļaundabīgi audzēji”) baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, baricitinibs jālieto piesardzīgi. VTE riska faktori, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, ir VTE anamnēzē, pacienti, kuriem veiktas plašas ķirurģiskas operācijas,

imobilizācija, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas lietošana un pārmantoti koagulācijas traucējumi.

Baricitiniba terapijas laikā pacientiem ir nepieciešama periodiska atkārtota izmeklēšana VTE riska izmaiņu novērtēšanai.

Pacienti, kuriem ir VTE pazīmes un simptomi, nekavējoties jāizmeklē, un, ja ir aizdomas par VTE, baricitiniba lietošana nekavējoties jāpārtrauc neatkarīgi no tā devas vai indikācijas.

Nopietni nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)

Baricitiniba retrospektīvā novērojumu pētījumā reimatoīdā artrīta slimniekiem tika novērots lielāks MACE rādītājs, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar TNF inhibitoriem.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitiniba (cita JAK inhibitora) lietošanu 50 gadus veciem un vecākiem reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, pēc tofacitiniba lietošanas tika novērotis lielāks MACE, kas definēti kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoru lietošanu.

Tādēļ pacientiem vecumā no 65 gadiem, kā arī pacientiem, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši, vai kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori, baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Laboratoriskā uzraudzība

1. tabula. Laboratoriskie rādītāji un norādījumi par uzraudzību

Laboratoriskais rādītājs	Rīcība	Norādījumi par uzraudzību
Lipīdu parametri	Pacienti jāārstē atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskām klīniskām vadlīnijām	12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskajām klīniskajām vadlīnijām
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja ANS ir $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, un to drīkst atsākt, kad ANS atkal kļūst lielāks par šo vērtību	Pirms ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši pacientu aprūpes standartam
Absolūtais limfocītu skaits (ALS)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja ALS ir $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l, un to drīkst atsākt, kad ALS atkal kļūst lielāks par šo vērtību	
Hemoglobīns (Hb)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja Hb ir < 8 g/dl, un to drīkst atsākt, ja Hb līmenis atkal kļūst augstāks par šo vērtību	
Aknu transamināzes	Ja ir aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc	

Imūnsupresīvas zāles

Kombinācija ar bioloģiskām SMPRZ, bioloģiskiem imūnmodulatoriem vai citiem *Janus* kināzes (JAK) inhibitoriem nav ieteicama, jo nevar izslēgt papildinošas imūnsupresijas risku.

Reimatoīdā artrīta un juvenīlā idiopātiskā artrīta gadījumā informācija par baricitiniba lietošanu kopā ar spēcīgām imūnsupresīvām zālēm (piemēram, azatiopriņu, takrolimu, ciklosporīnu), izņemot metotreksātu, ir ierobežota. Lietojot šādas kombinācijas, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā kombinācija ar ciklosporīnu vai citiem spēcīgiem imūnsupresantiem nav pētīta un nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas periodā aprakstīti ar baricitiniba lietošanu saistīti paaugstinātas jutības gadījumi. Ja rodas nopietna alerģiska vai anafilaktiska reakcija, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

Divertikulīts

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda avotos ziņots par divertikulīta un gastrointestinālas perforācijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Baricitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar divertikulozi un it īpaši pacientiem, kuri ilgstoši vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar zālēm, kas saistītas ar paaugstinātu divertikulīta risku: nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, kortikosteroīdiem un opioīdiem. Pacienti, kuriem parādās jaunas ar vēdera dobumu saistītas pazīmes un simptomi, nekavējoties ir jāizvērtē, lai varētu agrīni konstatēt divertikulītu vai gastrointestinālu perforāciju.

Hipoglikēmija pacientiem, kuras ārstē pret diabētu

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc JAK inhibitoru, tostarp baricitiniba, lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri saņem zāles cukura diabēta ārstēšanai. Hipoglikēmijas gadījumā var būt nepieciešama pretdiabēta zāļu devas pielāgošana.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Imūnsupresīvas zāles

Kombinācijas ar bioloģiskām SMPRZ, bioloģiskiem imūnmodulatoriem vai citiem JAK inhibitoriem nav pētītas. Reimatoīdā artrīta un juvenīlā idiopātiskā artrīta gadījumā baricitiniba lietošana kopā ar spēcīgām imūnsupresīvām zālēm, piemēram, azatiopriņu, takrolimu vai ciklosporīnu, klīniskajos pētījumos bija ierobežota un nevar izslēgt papildinošas imūnsupresijas risku. Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā kombinācija ar ciklosporīnu vai citiem spēcīgiem imūnsupresantiem nav pētīta un nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu iespējamā ietekme uz baricitiniba farmakokinētiku

Transportproteīni

In vitro baricitinibs ir organisko anjonu transportproteīnu (OAT)3, P-glikoproteīna (Pgp), krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) un vairāku zāļu un toksisko vielu izvadītājproteīna (MATE)2-K substrāts. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā probenecīda (OAT3 inhibitora ar spēcīgu inhibējošu iedarbību)

lietošana izraisīja $AUC_{(0-\infty)}$ palielināšanos aptuveni 2 reizes bez baricitiniba t_{max} vai C_{max} pārmaiņām. Līdz ar to pacientiem, kuri lieto OAT3 inhibitorus ar spēcīgu inhibējošu iedarbību, piemēram, probenecīdu, baricitiniba ieteicamā deva jāsamazina uz pusi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskās farmakoloģijas pētījums ar OAT3 inhibitoriem ar vājāku inhibējošu iedarbību nav veikts. Priekšzāles leflunomīds strauji pārveidojas par teriflunomīdu, kas ir vājš OAT3 inhibitors un tādēļ var izraisīt baricitiniba kopējās iedarbības palielināšanos. Tā kā specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti, lietojot leflunomīdu vai teriflunomīdu vienlaicīgi ar baricitinibu, jāievēro piesardzība. OAT3 inhibitoru ibuprofēna un diklofenaka vienlaicīga lietošana var izraisīt baricitiniba kopējās iedarbības palielināšanos, tomēr to OAT3 inhibējošā ietekme ir mazāka nekā probenecīdam un tādēļ klīniski nozīmīga mijiedarbība nav gaidāma. Lietojot baricitinibu vienlaicīgi ar ciklosporīnu (Pgp/BCRP inhibitoru) vai metotreksātu (vairāku transportproteīnu, tai skaitā OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 un MRP4 substrātu), klīniski nozīmīga ietekme uz baricitiniba kopējo iedarbību netika konstatēta.

Citohroma P450 enzīmi

In vitro baricitinibs ir citohroma P450 enzīma (CYP)3A4 substrāts, lai gan mazāk nekā 10 % devas tiek metabolizēti oksidācijas veidā. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, lietojot baricitinibu vienlaicīgi ar ketokonazolu (spēcīgu CYP3A inhibitoru), klīniski nozīmīga ietekme uz baricitiniba farmakokinētiku (FK) neradās. Baricitiniba lietošana vienlaicīgi ar flukonazolu (vidēji spēcīgu CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 inhibitoru) vai rifampicīnu (spēcīgu CYP3A induktoru) neizraisīja klīniski nozīmīgas baricitiniba kopējās iedarbības pārmaiņas.

Kuņģa pH ietekmējoši līdzekļi

Kuņģa pH paaugstināšanās omeprazola lietošanas gadījumā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz baricitiniba iedarbību.

Baricitiniba iespējamā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Transportproteīni

In vitro baricitinibs nav OAT1, OAT2, OAT3, organisko katjonu transportproteīnu (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 un MATE2-K inhibitors klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Baricitinibs varētu būt klīniski nozīmīgs OCT1 inhibitors, tomēr pašlaik nav zināmi selektīvi OCT1 substrāti, kuriem būtu sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējo iedarbību, lietojot baricitinibu vienlaicīgi ar digoksīnu (Pgp substrātu) vai metotreksātu (vairāku transportproteīnu substrātu).

Citohroma P450 enzīmi

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos baricitiniba lietošana vienlaicīgi ar CYP3A substrātiem simvastatīnu, etinilestradiolu vai levonorgestrelu neizraisīja klīniski nozīmīgas šo zāļu FK pārmaiņas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pierādīts, ka JAK/STAT ceļš ir iesaistīts šūnu adhēzijas un polaritātes nodrošināšanā, kas var ietekmēt agrīno embrija attīstību. Atbilstošu datu par baricitiniba lietošanu grūtniecēm nav. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Baricitinibs bija teratogēnisks žurkām un trušiēm. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina, ka, lietojot lielākās devās, baricitinibam var būt nelabvēlīga ietekme uz kaulu veidošanos *in utero*.

Baricitinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Reproductīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcija. Ja pacientei iestājas grūtniecība baricitiniba lietošanas laikā, vecāki jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai baricitinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģiskie dati liecina par baricitiniba izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt, un baricitinibu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju jāpieņem, izvērtējot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina, ka ārstēšana ar baricitinibu var samazināt mātišu fertilitāti terapijas laikā, bet tēviņu spermatogēnēzi tā neietekmē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Baricitinibs neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās, lietojot baricitinibu, bija paaugstināts ZBL holesterīna līmenis (26,0 %), augšējo elpceļu infekcijas (16,9 %), galvassāpes (5,2 %), *herpes simplex* infekcija (3,2 %) un urīnceļu infekcijas (2,9 %). Nopietna pneimonija (0,2 %) un nopietna jostas roze (0,2 %) pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija retāk sastopama blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Biežuma klasifikācija: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). 2. tabulā norādītais biežums pamatots ar integrētiem datiem, kas iegūti reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos par pieaugušajiem un/vai pēcreģistrācijas novērošanā, ja nav norādīts citādi; ja starp indikācijām novērotas atšķirības, tas norādīts zemteksta piezīmēs zem tabulas. Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Pneimonija ^d Jostas roze ^b Urīnceļu infekcijas Gastroenterīts <i>Herpes simplex</i> Folikulīts ^g	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitoze >600 x 10 ⁹ šūnas/l ^{a,d}	Neitropēnija <1 x 10 ⁹ šūnas/l ^a
Imūnās sistēmas traucējumi			Sejas pietūkums, nātrene
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija ^a		Hipertrigliceridēmija ^a

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Dziļo vēnu tromboze ^b
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija ^f
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Vēdersāpes ^d Slikta dūša ^d	Divertikulīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}^{a,d}$	ASAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}^{a,c}$
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Akne ^c	
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis $\geq 5 \times \text{NAR}^{a,c}$	Palielināta ķermeņa masa

^a Ietver laboratoriskas uzraudzības laikā konstatētās pārmaiņas (skat. tekstu turpmāk).

^b Jostas rozes un dziļo vēnu trombozes biežums ir noteikts, pamatojoties uz reimatoīdā artrīta klīniskajiem pētījumiem.

^c Akne un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis $> 5 \times \text{NAR}$ reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos bija retāk sastopamas blakusparādības.

^d Slikta dūša un ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos bija retāk sastopamas blakusparādības. Plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos vēdersāpes bija retāk sastopama blakusparādība. Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos pneimonija un trombocitoze $> 600 \times 10^9$ šūnas/l bija retāk sastopamas blakusparādības.

^e Plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos ASAT līmenis $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija bieži sastopama blakusparādība.

^f Plaušu embolijas biežums ir noteikts reimatoīdā artrīta un atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos.

^g Plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos tika novērota folikulīta rašanās. Parasti tas bija lokalizēts galvas matainajā daļā un saistīts ar matu ataugšanu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos iepriekš neārstētiem pacientiem 52 nedēļu laikā sliktas dūšas biežums metotreksāta un baricitiniba kombinācijas lietošanas gadījumā bija lielāks (9,3 %), nekā lietojot tikai metotreksātu (6,2 %) vai tikai baricitinibu (4,4 %). Integrētajos reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīnisko pētījumu datos slikta dūša visbiežāk radās pirmo 2 terapijas nedēļu laikā.

Vēdersāpju gadījumi parasti bija viegli, pārejoši un nebija saistīti ar infekcijām vai kuņģa-zarnu trakta iekaisumu, un to dēļ zāļu lietošana nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Integrētajos reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīnisko pētījumu datos lielākā daļa infekciju bija vieglas vai vidēji smagas. Pētījumos, kuros bija abu devu grupas, 4 mg devas, 2 mg devas un placebo grupā infekcijas radās attiecīgi 31,0 %, 25,7 % un 26,7 % pacientu. Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos baricitiniba un metotreksāta kombinēta terapija bija saistīta ar lielāku infekciju sastopamību nekā baricitiniba monoterapija. Jostas roze bija bieži sastopama reimatoīdā artrīta, ļoti reti sastopama atopiskā dermatīta un retāk sastopama plankumainās plikgalvības

gadījumā. Atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos baricitiniba lietotājiem bija mazāk ādas infekciju, kuras vajadzēja ārstēt ar antibiotikām, nekā placebo lietotājiem.

Nopietnu infekciju sastopamība baricitiniba lietotājiem bija tāda pati, kā placebo lietotājiem. Nopietnu infekciju sastopamība ilglaicīgas lietošanas gadījumā bija stabila. Kopējā nopietnu infekciju sastopamība klīnisko pētījumu programmā bija 3,2 gadījumi uz 100 pacientgadiem reimatoīdā artrīta, 2,1 gadījums uz 100 pacientgadiem atopiskā dermatīta un 0,8 gadījumi uz 100 pacientgadiem plankumainās plikgalvības gadījumā. Nopietna pneimonija un nopietna josta roze pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija retāk sastopamas blakusparādības.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Tika ziņots par no zāļu devas lieluma atkarīgu ALAT un ASAT aktivitātes palielināšanos asinīs, kas novērota pētījumos pēc 16. nedēļas. Vidējās ALAT/ASAT paaugstinātās vērtības laika gaitā saglabājās stabilas. Vairums aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ epizožu bija asimptomātiskas un pārejošas.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu baricitiniba lietošana kombinācijā ar potenciāli hepatotoksiskām zālēm, piemēram, metotreksātu, šādu paaugstināšanos izraisīja biežāk.

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās

Integrētajos datus, kas iegūti reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos baricitiniba lietošana bija saistīta ar no devas atkarīgu lipīdu rādītāju, tai skaitā kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīna līmeņa, paaugstināšanos. ZBL/ABL attiecība nemainījās. Paaugstināšanos novēroja 12. nedēļā, un turpmāk tā stabilizējās pie lielākas vērtības nekā sākotnēji, tai skaitā reimatoīdā artrīta pētījuma ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā. Vidējais kopējais un ZBL holesterīna līmenis pacientiem ar atopisko dermatītu un plankumaino plikgalvību paaugstinājās līdz 52. nedēļai. Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos baricitiniba terapija bija saistīta ar no devas atkarīgu triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos. Triglicerīdu līmenis atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos nepaaugstinājās.

Reaģējot uz statīnu terapiju, ZBL holesterīna līmeņa pieaugums samazinājās līdz pirmsterapijas līmenim.

Kreatīna fosfokināze (KFK)

Baricitiniba terapija bija saistīta ar no devas atkarīgu KFK līmeņa paaugstināšanos. Vidējā KFK vērtība 4. nedēļā bija paaugstināta, un pēc tam tā saglabājās lielāka nekā sākotnēji. Abās indikācijās vairums KFK līmeņa paaugstināšanās $> 5 \times \text{NAR}$ gadījumu bija īslaicīgi un to dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Klīniskajos pētījumos apstiprinātu rabdomiolīzes gadījumu nebija.

Neitropēnija

Vidējais neitrofilo leikocītu skaits samazinājās pēc 4 nedēļām un laika gaitā saglabājās zemāks, nekā sākumā. Pārliedzinošas saistības starp neitropēniju un būtisku infekciju rašanos nav. Tomēr klīniskos pētījumos, reaģējot uz ANS skaita samazināšanos $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, ārstēšanu pārtrauca.

Trombocitoze

Tika novērota no devas atkarīga vidējā trombocītu skaita palielināšanās, un to skaits laika gaitā stabilizējās pie lielākas vērtības nekā sākotnēji.

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātiskais artrīts

Kopumā 220 pacienti vecumā no 2 līdz mazāk par 18 gadiem bija pakļauti jebkuras baricitiniba devas iedarbībai juvenilā idiopātiskā artrīta klīnisko pētījumu programmā, kas atbilst 326 pacientgadam ilgai iedarbībai.

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar baricitinibu placebo kontrolēta, dubultmaskēta, randomizēta juvenilā idiopātiskā artrīta klīniskā pētījuma terapijas pārtraukšanas periodā ($n = 82$), ļoti bieži bija galvassāpes (11 %), bieži bija neitropēnija < 1000 šūnas/mm³ (2,4 % jeb vienam pacientam) un bieži bija plaušu embolija (1,2 % jeb vienam pacientam).

Atopiskais dermatīts bērniem

Drošuma novērtējums par bērniem un pusaudžiem ir balstīts uz drošuma datiem no 3. fāzes klīniskā pētījuma BREEZE-AD-PEDS, kurā 466 pacienti vecumā no 2 līdz 18 gadiem saņēma jebkuru baricitiniba devu. Drošuma profils šiem pacientiem kopumā bija līdzīgs drošumam, kāds novērots pieaugušo populācijā. Neitropēnija ($< 1 \times 10^9$ šūnas/l) bērniem radās biežāk (1,7 %) nekā pieaugušo populācijā.

Plankumainā plikgalvība pusaudžiem

Trešās fāzes pētījumā BRAVE-AA-PEDS kādu baricitiniba devu saņēma pavisam 245 pacienti vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. No tiem 85 pacienti ar placebo kontrolētajā periodā tika ārstēti ar 4 mg. Kopumā drošuma profils pusaudžu vecuma pacientiem līdzinājās pieaugušo populācijā novērotajam drošuma profilam. Akne (10,6 %) un neitropēnija (3,6 %) ($< 1 \times 10^9$ šūnas/l) radās biežāk nekā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos bez devu ierobežojošas toksicitātes pieaugušiem pacientiem ir lietotas vienreizējas līdz 40 mg lielas devas un vairākas devas līdz 20 mg dienā 10 dienas. Specifisku toksicitāti nekonstatēja. Farmakokinētikas dati, kas iegūti, vienreizēju 40 mg devu lietojot veseliem brīvprātīgajiem, liecina, ka paredzams, ka vairāk nekā 90 % lietotās devas izdalīsies 24 stundu laikā. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuriem rodas nevēlamas blakusparādības, jāsaņem atbilstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, Janus kināzes (JAK) inhibitori, ATĶ kods: L04AF02

Darbības mehānisms

Baricitinibs ir selektīvs un atgriezenisks *Janus* kināzes (JAK)1 un JAK2 inhibitors. Izolētu enzīmu testos baricitinibs nomāca JAK1, JAK2, tirozīnkināzes 2 un JAK3 aktivitāti ar IC₅₀ attiecīgi 5,9, 5,7, 53 un > 400 nM.

Janus kināzes (JAK) ir enzīmi, kas pārvada intracelulāros signālus no šūnas virsmas receptoriem vairākiem asinsrades, iekaisuma un imūnos procesos iesaistītiem citokīniem un augšanas faktoriem. Intracelulārajā signālceļā JAK fosforilē un aktivizē signālu pārvadītājus un transkripcijas aktivatorus (STAT), kuri aktivizē gēna ekspresiju šūnā. Baricitinibs modulē šos signālceļus, daļēji inhibējot JAK1 un JAK2 enzimatisko aktivitāti, tādējādi mazinot STAT fosforilēšanos un aktivāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

IL-6 inducētās STAT3 fosforilēšanas inhibīcija

Baricitiniba lietošana veselu pētāmo personu asinīs uzrādīja no devas atkarīgu IL-6 inducēta STAT3 fosforilēšanas inhibīciju, ar maksimālo inhibīciju novērotu 2 stundas pēc devas lietošanas, kura 24 stundu laikā atjaunojās gandrīz līdz sākotnējam līmenim.

Imūnglobulīni

IgG, IgM un IgA vidējās vērtības serumā samazinājās 12 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un saglabājās stabilas pie zemākas vērtības nekā sākotnēji vismaz 104 nedēļas. Lielākajai daļai pacientu imūnglobulīnu pārmaiņas atbilda normālam atsauces diapazonam.

Limfocīti

Vidējais absolūtais limfocītu skaits palielinājās 1 nedēļu pēc terapijas uzsākšanas un atjaunojās sākotnējā līmenī līdz 24. nedēļai, bet pēc tam saglabājās stabils vismaz 104 nedēļas. Lielākajai daļai pacientu limfocītu skaita pārmaiņas atbilda normālam atsauces diapazonam.

C reaktīvais olbaltums

Pacienti ar reimatoīdo artrītu C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeņa pazemināšanos serumā novēroja jau 1 nedēļu pēc terapijas uzsākšanas un tāds tas saglabājās visu zāļu lietošanas laiku.

Kreatinīns

Klīniskajos pētījumos pēc divām ārstēšanas nedēļām baricitinibs izraisīja kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos vidēji par 3,8 $\mu\text{mol/l}$, un tas saglabājās stabils turpmāk. Tas var būt saistīts ar baricitiniba izraisīto kreatinīna sekrēcijas inhibīciju nieru kanāliņos. Līdz ar to, izmantojot kreatinīna līmeni serumā, aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums var būt nedaudz samazināts bez reālas nieru darbības pavājināšanās vai ar nierēm saistītu nevēlamu blakusparādību rašanās. Pacienti ar plankumaino plikgalvību kreatinīna vidējā koncentrācija serumā turpināja paaugstināties līdz 52. nedēļai. Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā baricitinibs 4. nedēļā bija saistīts ar C cistatīna (ko arī izmanto glomerulārā filtrācijas ātruma aprēķināšanai) līmeņa pazemināšanos, un turpmāk tā pazemināšanos vairs nekonstatēja.

In vitro ādas modeļi

Ar iekaisumu veicinošiem citokīniem (t.i., IL-4, IL-13, IL-31) apstrādātā cilvēka ādas modeli *in vitro* baricitinibs epidermas keratinocītos samazināja pSTAT3 ekspresiju un pastiprināja filagrīna, proteīna, kas piedalās ādas barjerfunkcijas nodrošināšanā un atopiskā dermatīta patogēnēzē, ekspresiju.

Vakcīnu pētījums

Baricitiniba ietekme uz nedzīvo vakcīnu izraisīto humorālo atbildi tika izvērtēta 106 reimatoīdā artrīta pacientiem ar stabilu baricitiniba 2 vai 4 mg terapiju, kas saņēma inaktivētu pneimokoku vai stingumkrampju vakcīnu. Lielākā daļa šo pacientu ($n = 94$) vienlaicīgi tika ārstēti arī ar metotreksātu. Kopējā populācijā pneimokoku vakcīna izraisīja apmierinošu IgG imūno atbildi 68 % (95 % TI: 58,4 %, 76,2 %) pacientu. 43,1 % (95 % TI: 34 %, 52,8 %) pacientu tika sasniegta apmierinoša IgG imūnā atbilde uz stingumkrampju vakcīnu.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Vienreiz dienā lietota baricitiniba efektivitāti un drošumu vērtēja četros 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēts atbilstoši ACR/EULAR 2010 kritērijiem (3. tabula). Pētījuma sākumā bija jābūt vismaz 6 jutīgām un 6 pietūkušām locītavām. Visi pacienti, kuri pabeidza šos pētījumus, bija piemēroti iekļaušanai pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā, saņemot papildu terapiju vēl līdz 7 gadiem.

3. tabula. Klīnisko pētījumu kopsavilkums

Pētījuma nosaukums (Ilgums)	Populācija (Skaits)	Terapijas grupas	Galveno iznākumu raksturlielumu apkopojums
RA-BEGIN (52 nedēļas)	Ar MTX iepriekš neārstēti pacienti ¹ (584)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā + MTX • MTX	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 24. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Radiogrāfiska progresēšana (<i>mTSS</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>)
RA-BEAM (52 nedēļas)	PNAR pret MTX ² (1305)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Adalimumabs 40 mg s.c. reizi 2 nedēļās • Placebo Visi pacienti saņēma MTX fona terapiju	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 12. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Radiogrāfiska progresēšana (<i>mTSS</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>) • Locītavu rīta stīvums
RA-BUILD (24 nedēļas)	PNAR pret cSMPRZ ³ (684)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Baricitinibs 2 mg vienreiz dienā • Placebo Lietojot fonā cSMPRZ⁵, ja iekļaušanas brīdī pētījumā pacients stabili lieto cSMPRZ	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 12. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>) • Radiogrāfiska progresēšana (<i>mTSS</i>) • Locītavu rīta stīvums
RA-BEACON (24 nedēļas)	PNAR pret TNF ⁴ (527)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Baricitinibs 2 mg vienreiz dienā • Placebo Lietojot fonā cSMPRZ⁵	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 12. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>)

Saīsinājumi: PNAR = pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju; s.c. = zemādā; ACR = Amerikas Reimatoloģijas koledža (*American College of Rheumatology*); *SDAI* = vienkāršots slimības aktivitātes indekss (*Simplified Disease Activity Index*); *HAQ-DI* = Veselības novērtēšanas anketa/Darba nespējas indekss (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*); *mTSS* = modificēts kopējais *Sharp* vērtējums (*modified Total Sharp Score*).

¹ Pacienti, kuri saņēmuši mazāk nekā 3 metotreksāta (MTX) devas; neārstēti ar citām tradicionālām vai bioloģiskām SMPRZ.

² Pacienti, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret MTX (+/- citām cSMPRZ); ar bioloģiskiem līdzekļiem iepriekš neārstēti.

³ Pacienti, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ≥ 1 cSMPRZ vai to nepanesamība; ar bioloģiskiem līdzekļiem neārstēti.

⁴ Pacienti, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ≥ 1 bSMPRZ vai to nepanesamība; tai skaitā vismaz vienu TNF inhibitoru.

⁵ Visbiežāk vienlaicīgi lietotās cSMPRZ bija MTX, hidroksihlorohīns, leflunomīds un sulfasalazīns.

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 4 mg baricitinibu vienreiz dienā ārstētiem pacientiem pēc 12 nedēļām bija statistiski ticami lielāka *ACR20*, *ACR50* un *ACR70* atbildes reakcija nekā placebo, metotreksāta (MTX) vai adalimumaba lietošanas gadījumā (4. tabula). Laiks līdz iedarbības sākumam visiem rādītājiem bija neliels, jau 1. nedēļā novērojot nozīmīgi izteiktākas atbildes reakcijas. Novēroja ilgstošu, noturīgu atbildes reakciju, *ACR20/50/70* atbildes reakcijas saglabājās vismaz 2 gadus, tai skaitā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā.

Ārstēšanai lietojot tikai 4 mg baricitiniba vai to kombinācijā ar cSMPRZ, nozīmīgi uzlabojās visas atsevišķās ACR komponentes, tai skaitā jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, pacienta un ārsta vispārējais vērtējums, *HAQ-DI*, sāpju vērtējums un CRO, salīdzinot ar placebo, MTX vai adalimumabu. Apakšgrupās, kas definētas pēc kombinācijā ar baricitinibu vienlaicīgi lietoto SMPRZ veida, nozīmīgas efektivitātes un drošuma atšķirības nekonstatēja.

Remisija un zema slimības aktivitāte

Remisiju (*SDAI* ≤ 3.3 un *CDAI* ≤ 2.8) vai zemu slimības aktivitāti vai remisiju (*DAS28-ESR* vai *DAS28-hsCRP* ≤ 3,2 un *DAS28-ESR* vai *DAS28-hsCRP* < 2,6) 12. un 24. nedēļā sasniedza statistiski ticami vairāk ar 4 mg baricitiniba nekā ar placebo vai MTX ārstēto pacientu (4. tabula).

Lielākus remisijas rādītājus salīdzinājumā ar placebo novēroja jau 4. nedēļā. Remisija un zema slimības aktivitāte saglabājās vismaz 2 gadus. Ilgstoša (līdz 6 gadus) pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā iegūtie dati liecina par noturīgiem zemas slimības aktivitātes/remisijas rādītājiem.

4. tabula. Atbildes reakcija, remisija un fiziskās funkcijas

Pētījums	RA-BEGIN Ar MTX iepriekš neārstēti pacienti			RA-BEAM PNAR pret MTX			RA-BUILD PNAR pret cSMPRZ			RA-BEACON PNAR pret TNF		
Terapijas grupa	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg reizi 2 nedēļās	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
12. nedēļa	59%	79%***	77%***	40%	70%***	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
24. nedēļa	62%	77%**	78%***	37%	74%***	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
52. nedēļa	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
ACR50:												
12. nedēļa	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
24. nedēļa	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
52. nedēļa	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
ACR70:												
12. nedēļa	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
24. nedēļa	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
52. nedēļa	25%	42%***	46%***		37%	31%						
DAS28-hsCRP ≤ 3.2:												
12. nedēļa	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
24. nedēļa	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
52. nedēļa	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
SDAI ≤ 3.3:												

12. nedēļa	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
24. nedēļa	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
52. nedēļa	13%	25%**	30%***		23%	18%						
CDAI ≤ 2.8:												
12. nedēļa	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
24. nedēļa	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
52. nedēļa	16%	25%*	28%**		22%	18%						
HAQ-DI minimālā klīniski nozīmīgā atšķirība (HAQ-DI rādītāja samazināšanās par ≥ 0,30):												
12. nedēļa	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
24. nedēļa	66%	77%*	74%	37%	67%***†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
52. nedēļa	53%	65%*	67%**		61%	55%						

Piebilde: pacientu ar atbildes reakciju īpatsvars katrā laika punktā, pamatojoties uz sākotnēji ārstēšanai randomizēto pacientu skaitu (N). Pacientus, kuri pārtrauca zāļu lietošanu vai saņēma glābšanas terapiju, turpmāk uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas.

Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; BARI = baricitinibs; PNAR = pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju; MTX = metotreksāts; PBO = Placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ salīdzinājumā ar placebo (salīdzinājumā ar MTX RA-BEGIN pētījumā)

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ salīdzinājumā ar adalimumabu

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

Baricitiniba ietekmi uz strukturālā locītavu bojājuma progresēšanu radiogrāfiski vērtēja RA-BEGIN, RA-BEAM un RA-BUILD pētījumos un novērtēja, izmantojot modificēto kopējo *Sharp* rādītāju (*mTSS*) un tā komponentes – erozijas un locītavu spraugas sašaurināšanās vērtējumu.

Ārstēšana ar 4 mg baricitiniba izraisīja statistiski ticamu locītavu strukturālā bojājuma progresēšanas inhibīciju (5. tabula). Erozijas un locītavu spraugas sašaurināšanās vērtējuma analīze atbilda vispārējam vērtējumam. Pacientu ar radiogrāfisku slimības progresēšanu (*mTSS* pārmaiņa ≤ 0) īpatsvars 24. un 52. nedēļā baricitiniba 4 mg lietošanas gadījumā bija nozīmīgi lielāks nekā placebo lietošanas gadījumā.

5. tabula. Radiogrāfiskās izmaiņas

Pētījums	RA-BEGIN Ar MTX iepriekš neārstēti pacienti			RA-BEAM PNAR pret MTX			RA-BUILD PNAR pret cSMRZ		
Terapijas grupa	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg reizi divās nedēļās	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modificēts kopējais <i>Sharp</i> vērtējums; vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli:									
24. nedēļa	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. nedēļa	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Pacientu bez radiogrāfiskas progresēšanas īpatsvars^b:									
24. nedēļa	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
52. nedēļa	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; BARI = baricitinibs; PNAR = pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju;

MTX = metotreksāts; PBO = Placebo.

^a Placebo dati 52. nedēļā, kas iegūti, izmantojot lineāru ekstrapolāciju.

^b Neprogresēšana definēta kā *mTSS* izmaiņa par ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ salīdzinājumā ar placebo (salīdzinājumā ar MTX RA-BEGIN pētījumā).

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie iznākumi

Ārstēšana ar 4 mg baricitiniba monoterapijā vai kombinācijā ar cSMPRZ izraisīja fizisko funkciju nozīmīgu uzlabošanos (HAQ-DI) un sāpju nozīmīgu mazināšanos (vizuālo analoģu skala: 0-100) salīdzinājumā ar visiem salīdzināšanai izmantotiem līdzekļiem (placebo, MTX, adalimumabu). Uzlabošanos konstatēja jau 1. nedēļā, un RA-BEGIN un RA-BEAM pētījumos tā saglabājās līdz 52 nedēļām ilgi.

Vērtēšanai izmantojot pacientu katru dienu aizpildītās elektroniskās dienasgrāmatas, RA-BEAM un RA-BUILD pētījumos ārstēšana ar 4 mg baricitiniba izraisīja locītavu rīta stīvuma vidējā ilguma un smaguma nozīmīgu samazināšanos, salīdzinot ar placebo vai adalimumabu.

Visos pētījumos ar baricitinibu ārstētie pacienti ziņoja par pacienta vērtētās dzīves kvalitātes uzlabošanos atbilstoši *Short Form (36) Health Survey (SF-36)* fiziskās komponentes vērtējumam un par nespēka mazināšanos, kas vērtēts, izmantojot *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F)*.

4 mg baricitiniba salīdzinājumā ar 2 mg

Efektivitātes atšķirības starp 4 mg un 2 mg devām viziteiktākās bija pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju (PNAR) pret bSMPRZ (RA-BEACON), kurā 4 mg baricitiniba salīdzinot ar placebo, 24. nedēļā konstatēja statistiski ticamu ACR komponentu pietūkumu locītavu skaita, jutīgo locītavu skaita un EGĀ uzlabošanos, bet salīdzinot 2 mg baricitiniba ar placebo, šādu uzlabošanos nekonstatēja. Gan RA-BEACON, gan RA-BUILD pētījumā 4 mg devas grupās iedarbība sākās ātrāk un ietekme bija kopumā lielāka nekā 2 mg grupās.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā pacientus no RA-BEAM, RA-BUILD un RA-BEACON pētījumiem, kuri sasniegta stabila zema slimības aktivitāte vai remisiju ($CDAI \leq 10$) pēc vismaz 15 mēnešus ilgas ārstēšanas ar 4 mg baricitiniba vienreiz dienā, dubultmaskētā veidā atkārtoti attiecībā 1:1 randomizēja ārstēšanas turpināšanai ar 4 mg vienreiz dienā vai devas samazināšanai līdz 2 mg vienreiz dienā. Pamatojoties uz *CDAI* vērtējumu, lielākajai daļai pacientu saglabājās zema slimības aktivitāte vai remisija:

- 12. nedēļā: 451/498 (91 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 405/498 (81 %), kam deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$);
- 24. nedēļā: 434/498 (87 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 372/498 (75 %), kam deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$);
- 48. nedēļā: 400/498 (80 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 343/498 (69 %), kam deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$).
- 96. nedēļā: 347/494 (70 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 297/496 (60 %), kuriem deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$).

Lielākā daļa pacientu, kuri pēc devas samazināšanas zaudēja zemas slimības aktivitātes vai remisijas statusu, varēja atjaunot kontroli pār slimību, atsākot 4 mg devas lietošanu.

Atopiskais dermatīts pieaugušajiem

Baricitiniba efektivitāti un drošumu monoterapijā vai kombinācijā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem (LKS) vērtēja trīs randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos, 16 nedēļas ilgos 3. fāzes pētījumos (BREEZE-AD1, -AD2 un -AD7). Pētījumos piedalījās 1568 pacienti ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kas tika definēts kā Pētnieka vispārējais vērtējums (*IGA; Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 , Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indeksa (*EASI; Eczema Area and Severity Index*) vērtība ≥ 16 un skartā ķermeņa virsmas laukuma ($\%TBSA$) apmērs ≥ 10 %. Dalībai pētījumā bija piemēroti par 18 gadiem vecāki pacienti, kuriem iepriekš nebija pietiekama atbildes reakcija pret lokāli lietojamām zālēm vai bija to nepanesamība. Pacienti drīkstēja saņemt glābšanas (lokāli vai sistēmiski lietojamu) terapiju, un tās gadījumā viņus atzina par pacientiem bez atbildes reakcijas. BREEZE-AD7 pētījuma sākumā visi pacienti vienlaicīgi saņēma

ārstēšanu ar lokāli lietojamajiem kortikosteroīdiem un pacienti drīkstēja lietot lokāli lietojamus kalcineirīna inhibitorus. Visi pacienti, kuri pabeidza dalību šajos pētījumos, bija piemēroti iekļaušanai pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā (BREEZE AD-3), lai turpinātu šo zāļu lietošanu vēl ne ilgāk kā 4 gadus.

Randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā BREEZE-AD4 baricitiniba efektivitāte kombinācijā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem tika vērtēta pacientiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kuriem perorāla ciklosporīna terapija bija bijusi neveiksmīga, bija tās nepanesamība vai kontrindikācijas tās lietošanai.

Sākotnējais raksturojums

Ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 un -AD4) visās terapijas grupās 37 % dalībnieku bija sievietes, 64 % dalībnieku bija baltādainie, 31 % bija aziāti un 0,6 % bija melnādainie un vidējais vecums bija 35,6 gadi. Šajos pētījumos 42 - 51 % pacientu sākotnējā *IGA* indeksa vērtība bija 4 (smags atopiskais dermatīts) un 54 - 79 % pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju atopiskā dermatīta ārstēšanai. Sākotnējā *EASI* indeksa vidējā vērtība bija no 29,6 līdz 33,5, sākotnējais reizi nedēļā noteiktais vidējais vērtējums niezes skaitliskā vērtējuma skalā (*NRS*; *Numerical Rating Scale*) bija no 6,5 līdz 7,1, sākotnējā Dermatoloģijā lietotā dzīves kvalitātes indeksa (*DLQI*; *Dermatology Life Quality Index*) vidējā vērtība bija no 13,6 līdz 14,9 un sākotnējā vidējā vērtība Hospitālajā trauksmes un depresijas skalas (*HADS*; *Hospital Anxiety and Depression Scale*) Kopējā vērtējumā bija no 10,9 līdz 12,1.

Klīniskā atbildes reakcija

16 nedēļas ilgi pētījumi par monoterapiju (BREEZE-AD1, -AD2) un kombināciju ar LKS (BREEZE-AD7)

Laikā līdz 16. nedēļai *IGA* 0 vai 1 atbildes reakcija, *EASI* 75 vai uzlabošanās par ≥ 4 punktiem Niezes *NRS* 4 mg baricitiniba grupā bija sasniegta nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā (6. tabula). 1. attēlā redzamas *EASI* vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai.

Vērtējuma uzlabošanos Niezes *NRS* par ≥ 4 punktiem 4 mg baricitiniba grupā sasniedza nozīmīgi lielāks pacientu īpatsvars nekā placebo grupā (BREEZE-AD1 un -AD2 terapijas pirmajā nedēļā, bet BREEZE-AD7 – jau no 2. nedēļas; $p < 0,002$).

Terapijas ietekme apakšgrupās (atbilstoši ķermeņa masai, vecumam, dzimumam, rasei, slimības smaguma pakāpei un iepriekš veiktai ārstēšanai, tai skaitā ar imūnsupresantiem) atbilda kopējā pētījuma populācijā iegūtajiem rezultātiem.

6. tabula. Baricitiniba monoterapijas efektivitāte 16. nedēļā (FAS^a)

Pētījums	Monoterapija						Kombinācija ar LKS		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Terapijas grupa	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 or 1, % pacientu ar atbildes reakciju ^b ^c	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Niezes NRS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^{c,d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

* statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas;

** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

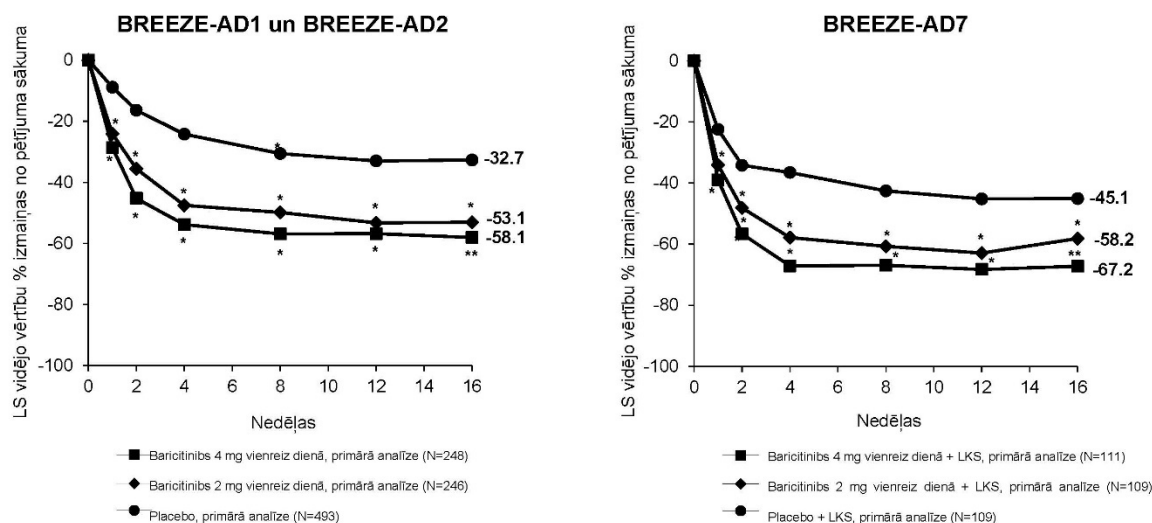
^a Pilna analīzes kopa (FAS; *Full analysis set*), ieskaitot visus randomizētos pacientus.

^b Pacients ar atbildes reakciju tika definēts kā pacients, kuram vērtējums IGA bija 0 vai 1 (“bojājumu nav” vai “bojājumu gandrīz nav”) un IGA skalā (no 0 līdz 4) tika konstatēts samazinājums par ≥ 2 punktiem.

^c Statusa “pacients bez atbildes reakcijas” piešķiršana: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d Rezultāti norādīti novērtēšanai piemēroto pacientu apakšgrupā (pacienti, kuriem pētījuma sākumā vērtējums niezes NRS bija ≥ 4).

1. attēls. EASI vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma (FAS)^a



LS = mazākie kvadrāti (*Least squares*); * statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas; ** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

^a Pilna analīzes kopa (FAS), ieskaitot visus randomizētos pacientus. Datus, kas apkopoti pēc glābšanas terapijas vai pēc pētījuma zāļu lietošanas izbeigšanas, uzskatīja par trūkstošiem. LS vidējās vērtības ir ņemtas no jaukta modeļa ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM; *Mixed Model with Repeated Measures*) analīzēm.

Atbildes reakcijas saglabāšanās

Lai vērtētu atbildes reakcijas saglabāšanos, 1398 pētāmās personas, kuras pētījumos BREEZE-AD1 (N = 566), BREEZE-AD2 (N = 540) un BREEZE-AD7 (N = 292) 16 nedēļas bija ārstētas ar baricitinibu, bija piemērotas dalībai terapijas ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā BREEZE-AD3. Dati ir pieejami par 4 kumulatīvas terapijas gadiem (216 nedēļām). Atbildes reakcijas turpināšanās tika novērota pacientiem, kuriem pēc baricitiniba lietošanas sākšanas radās vismaz neliela atbildes reakcija (IGA 0, 1 vai 2).

Pakāpeniska devas samazināšana

Pētījuma BREEZE-AD3 ilgtermiņa pagarinājumā pacienti, kuriem pēc 4 mg baricitiniba lietošanas vienreiz dienā āda bija tīra, gandrīz tīra vai bija viegla slimība (t.i., IGA 0, 1 vai 2), 52. nedēļas beigās tika atkārtoti randomizēti, lai turpinātu saņemt 4 mg vienreiz dienā vai samazinātu devu līdz 2 mg vienreiz dienā. Pacientiem, kuriem devu samazināja līdz 2 mg, 200. nedēļas beigās 37 % pacientu atbildes reakcija saskaņā ar IGA bija 0, 1 vai 2, un 52 % pacientu bija EASI75 atbildes reakcija. 47 % pacientu šajā grupā niezes uzlabojums pēc NRS par ≥ 4 punktiem bija 52. nedēļas beigās, un 40 % pacientu šāda uzlabošanās tika novērota 68. nedēļas beigās. To pacientu daļa, kuriem bija slimības recidīvs (IGA ≥ 3), grupā ar tīru vai gandrīz tīru ādu (IGA 0 vai 1) laikā, kad tika samazināta deva, bija mazāka. Pacientiem, kuriem pēc zāļu devas samazināšanas bija slimības recidīvs (IGA ≥ 3), pēc atkārtotas ārstēšanas ar 4 mg baricitiniba, vairumā slimības kontroli izdevās atgūt.

Dzīves kvalitāte/pacientu ziņotie iznākumi atopiskā dermatīta gadījumā

Abos monoterapijas pētījumos (BREEZE-AD1 un BREEZE-AD2) un pētījumā par lietošanu kombinācijā ar LKS (BREEZE-AD7) 4 mg baricitiniba lietošana pēc 16 nedēļām salīdzinājumā ar placebo bija nozīmīgi uzlabojusi pacientu ziņotos iznākumus, tai skaitā attiecībā uz niezes NRS, miegu (ADSS), ādas sāpēm (ādas sāpju NRS), dzīves kvalitāti (DLQI) un trauksmes un depresijas

simptomiem (*HADS*), šiem rezultātiem netika piemērota vairākkārtēja salīdzinājuma korekcija (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Dzīves kvalitāte/pacientu ziņotie iznākumi baricitiniba monoterapijas un baricitiniba un LKS kombinācijas grupās 16. nedēļā (*FAS*)^a

Pētījums	Monoterapija						Kombinācija ar LKS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7 ^e		
Terapijas grupa	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
Uzlabojums par ≥ 2 punktiem ADSS 2. punktā, % pacientu ar atbildes reakciju ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Izmaiņas ādas sāpju NRS, vidējā vērtība (SK) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Izmaiņas DLQI, vidējā vērtība (SK) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Izmaiņas HADS, vidējā vērtība (SK) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

* statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas;

** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

^a Pilna analīzes kopa (*FAS*), ieskaitot visus randomizētos pacientus.

^b Norādītie rezultāti ir mazāko kvadrātu vidējo vērtību izmaiņas no pētījuma sākuma (SK). Dati, kas iegūti pēc glābšanas terapijas vai galīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas, tika atzīti par trūkstošiem. Vidējās mazāko kvadrātu vērtības ir iegūtas no analīzes par jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (*MMRM; Mixed Models with Repeated Measures*).

^c ADSS 2. punkts: vidējais pamošanās reižu skaits naktī niezes dēļ.

^d Statusa “pacients bez atbildes reakcijas” piešķiršana: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas. Rezultāti norādīti novērtēšanai piemēroto pacientu apakšgrupā (pacienti, kuriem pētījuma sākumā vērtējums ADSS 2. punktā bija ≥ 2).

^e Visi pacienti vienlaicīgi lietoja lokālu kortikosteroīdu terapiju, un pacienti drīkstēja lokāli lietot kalcineirīna inhibitorus.

Klīniskā atbildes reakcija pacientiem, kuriem bija pieredze ar ciklosporīna terapiju vai tā lietošana bija kontrindicēta (pētījums BREEZE-AD4)

Pētījumā tika iesaistīti pavisam 463 pacienti, kuriem perorāla ciklosporīna terapija bija bijusi neveiksmīga ($n = 173$), bija tās nepanesamība ($n = 75$) vai bija kontrindikācijas tās lietošanai ($n = 126$). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 16. nedēļā bija sasniegta *EASI-75* atbildes reakcija. 8. tabulā apkopota informācija par primāro un dažiem svarīgākajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem 16. nedēļā.

8. tabula. Baricitiniba efektivitāte kombinācijā ar LKS^a 16. nedēļā pētījumā BREEZE-AD4 (FAS)^b

Pētījums	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 vai 1, % pacientu ar atbildes reakciju ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Niezes NRS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
DLQI vidējās vērtības izmaiņas (SK) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

* statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas;

** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

^a Visi pacienti vienlaicīgi saņēma lokāli lietojamu kortikosteroīdu terapiju un drīkstēja izmantot lokāli lietojamus kalcineirīna inhibitorus.

^b Pilna analīzes kopa (FAS) ietver visus randomizētos pacientus.

^c Statusa “pacients bez atbildes reakcijas” piešķiršana: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d Dati, kas iegūti pēc glābšanas terapijas vai galīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas, tika atzīti par trūkstošiem. Vidējās mazāko kvadrātu vērtības ir iegūtas no analīzes par jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM).

^e Pacients ar atbildes reakciju bija definēts kā pacients, kuram vērtējums IGA bija 0 vai 1 (“bojājumu nav” vai “bojājumu gandrīz nav”) un IGA skalā (no 0 līdz 4) tika konstatēts samazinājums par ≥ 2 punktiem.

^f Rezultāti norādīti novērtēšanai piemēroto pacientu apakšgrupā (pacienti, kuriem pētījuma sākumā vērtējums niezes NRS bija ≥ 4).

Pieaugušie ar plankumaino plikgalvību (alopecia areata)

Vienreiz dienā lietota baricitiniba efektivitāte un drošums tika noteikts vienā adaptīvā 2./3. fāzes pētījumā (BRAVE-AA1) un vienā 3. fāzes pētījumā (BRAVE-AA2). Pētījuma BRAVE-AA1 3. fāzes posms un 3. fāzes pētījums BRAVE-AA2 bija randomizēti, dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti, 36 nedēļas ilgi pētījumi ar pagarinājumu līdz 200 nedēļām. Abos 3. fāzes pētījumos pacienti attiecībā 2:2:3 tika randomizēti terapijai ar placebo, baricitiniba 2 mg devu vai baricitiniba 4 mg devu. Dalībai pētījumos piemērotie pacienti bija pieauguši vīrieši vecumā no 18 līdz 60 gadiem un sievietes vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem pašlaik bija vairāk nekā 6 mēnešus ilga smagas plankumainās plikgalvības (matu izkrišana ≥ 50 % skalpa) epizode. Dalībai pētījumā nebija piemēroti pacienti, kuru pašreizējās epizodes ilgums pārsniedza 8 gadus, izņemot gadījumus, kad iepriekšējo 8 gadu laikā skartajās skalpa zonās bija novērotas matu ataugšanas epizodes. Vienīgās zāles plankumainās plikgalvības ārstēšanai, kuras drīkstēja lietot vienlaicīgi ar pētāmām zālēm, bija finasterīds (vai cits 5-alfa reduktāzes inhibitors), iekšķīgi vai lokāli lietojams minoksidils un bimatoprostas acu šķīdums skropstu ataudzēšanai, ja, iestājoties pētījumā, pacients šīs zāles lietoja stabilā devā.

Abos pētījumos primārais galaiznākums bija to pētāmo personu īpatsvars, kurām 36. nedēļā vērtējums SALT (Severity of Alopecia Tool – Alopēcijas smaguma pakāpes instrumenta) skalā bija ≤ 20 punkti (matu augšana vismaz 80 % skalpa). Abos pētījumos tika noteikta arī uzacu un skropstu izkrišana atbilstoši ārsta klīniskajam vērtējumam 4 punktu skalā (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM).

Pacientu raksturojums terapijas sākumā

Pētījuma BRAVE-AA1 3. fāzes posmā un 3. fāzes pētījumā BRAVE-AA2 piedalījās 1200 pieauguši pacienti. Visās terapijas grupās pacientu vidējais vecums bija 37,5 gadi, un 61 % pacientu bija sievietes. Plankumainās plikgalvības vidējais ilgums no pirmreizējās atrades bija 12,2 gadi, bet pašreizējās matu izkrišanas epizodes vidējais ilgums bija 3,9 gadi. Vērtējuma mediāna *SALT* skalā visos pētījumos bija 96 punkti (tas atbilst matu izkrišanai 96 % skalpa), un aptuveni 44 % pacientu noteiktā diagnoze bija vispārēja matu izkrišana (*alopecia universalis*). Visos pētījumos terapijas sākumā vērtējumam 2 vai 3 punkti attiecīgajās *ClinRO Measures* uzacu un skropstu skalās atbilstoša ievērojama vai pilnīga uzacu izkrišana bija 69 % pacientu, bet ievērojama vai pilnīga skropstu izkrišana bija 58 % pacientu. Kādā brīdī pirms iestāšanās pētījumā vismaz vienu ārstēšanas reizi plankumainās plikgalvības ārstēšanai bija saņēmuši aptuveni 90 % pacientu, un 50 % pacientu bija lietojuši vismaz vienu sistēmisku terapiju ar imūnsupresantu. Par reģistrētu plankumainās plikgalvības ārstēšanai paredzētu terapijas līdzekļu vienlaicīgu lietošanu pētījumu laikā ziņoja tikai 4,3 % pacientu.

Klīniskā atbildes reakcija

Abos pētījumos vērtējums ≤ 20 punkti *SALT* skalā 36. nedēļā baricitiniba 4 mg vienreiz dienā grupā tika panākts nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā, un šī ietekme pētījumā BRAVE-AA1 tika novērota jau no 8. nedēļas, bet pētījumā BRAVE-AA2 no 12. nedēļas. Efektivitāte bija pastāvīga, vērtējot pēc lielākās daļas sekundāro mērķa kritēriju (9. tabula). 2. attēlā redzams to pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā sasniedza ≤ 20 punktus.

Apakšgrupās (pēc dzimuma, vecuma, ķermeņa masas, aGFĀ, rases, ģeogrāfiskā reģiona, slimības smaguma pakāpes, plankumainās plikgalvības pašreizējās epizodes ilguma) novērotā terapijas ietekme 36. nedēļā saskanēja ar rezultātiem visā pētījuma populācijā.

9. tabula. Baricitiniba efektivitāte līdz 36. nedēļai apvienotajos pētījumu datos (apvienotā 36. nedēļas efektivitātes populācija^a)

	BRAVE-AA1 (2./3. fāzes pētījuma 3. fāzes posma) un BRAVE-AA2 (3. fāzes pētījuma) apvienotie dati*		
	Placebo N=345	Baricitinibs 2 mg N=340	Baricitinibs 4 mg N=515
36. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
24. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> uzacu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> skropstu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**

	BRAVE-AA1 (2./3. fāzes pētījuma 3. fāzes posma) un BRAVE-AA2 (3. fāzes pētījuma) apvienotie dati*		
	Placebo N=345	Baricitinibs 2 mg N=340	Baricitinibs 4 mg N=515
Pārmaiņas plankumainajai plikgalvībai piemērotas Skindex-16 aptaujas emociju domēnā, vidējā vērtība (SK) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Pārmaiņas plankumainajai plikgalvībai piemērotas Skindex-16 aptaujas funkcionēšanas domēnā, vidējā vērtība (SK) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = *clinician-reported outcome* (ārsta ziņotais galaiznākums); SK = standartklūda.

^a Apvienotajā 36. nedēļas efektivitātes populācijā bija visi pacienti, kas bija iesaistīti pētījuma BRAVE-AA1 3. fāzes posmā un pētījumā BRAVE-AA2.

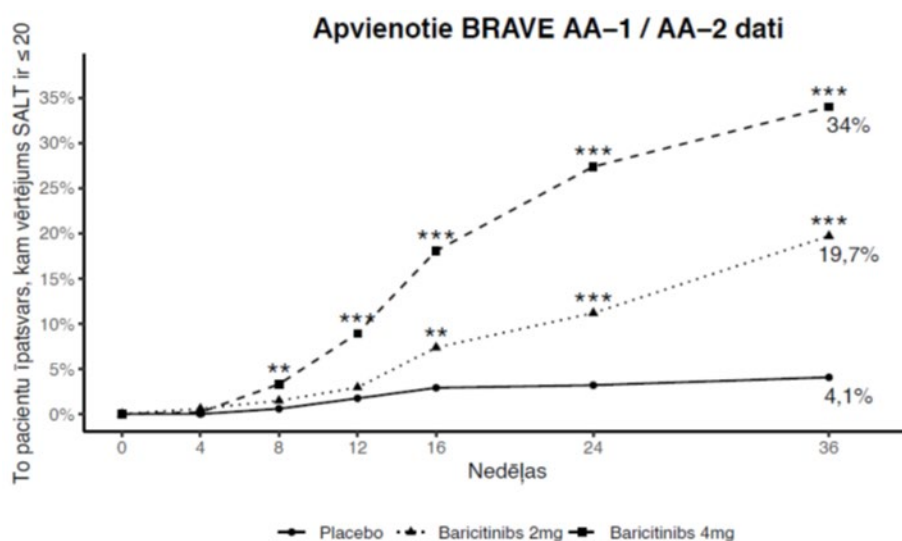
* Apvienoto datu analīzes rezultāti atbilst rezultātiem, kādi tika iegūti individuālajos pētījumos.

** Statistiski nozīmīgs rezultāts, koriģējot pēc vairākkārtēja salīdzinājuma grafiskā testu veikšanas shēmā katram atsevišķam pētījumam.

^b Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums uzacu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 236 (placebo), 240 (baricitinibs 2 mg), 349 (baricitinibs 4 mg). Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums skropstu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 186 (placebo), 200 (baricitinibs 2 mg), 307 (baricitinibs 4 mg). Abās *ClinRO Measures* skalās ir izmantota 4 punktu atbildes skala sākot no 0, kas atbilst stāvoklim “nav matu izkrišanas”, līdz 3, kas atbilst stāvoklim “nav pamanāmas uzacis/skropstas”.

^c Analīzē par plankumainajai plikgalvībai pielāgotā Skindex-16 aptaujā iegūtajiem rezultātiem paraugkopas lielums 36. nedēļā bija n= 256 (placebo), 249 (baricitinibs 2 mg), 392 (baricitinibs 4 mg).

2. attēls. To pacientu īpatsvars, kuriem līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20 punkti



p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,01$; *p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,001$.

Efektivitāte līdz 52. nedēļai

Baricitiniba grupā pēc 36. nedēļas turpināja palielināties to pacientu īpatsvars, kuriem vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20 punkti, un baricitiniba 4 mg grupā 52. nedēļā šāds rezultāts bija 39,0 % pacientu. 52. nedēļā rezultāti pacientu apakšgrupās pēc slimības smaguma pakāpes pirms terapijas un pēc epizodes ilguma saskanēja ar rezultātiem, kādi tika novēroti 36. nedēļā, un rezultātiem visā pētījuma populācijā.

Apakšpētījums par pakāpenisku devas mazināšanu

Pētījumā BRAVE-AA2 pacienti, kuri kopš sākotnējās randomizācijas bija lietojuši baricitiniba 4 mg devu un kuriem 52. nedēļā vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20 punkti, tika atkārtoti dubultmaskēti randomizēti terapijas turpināšanai vai nu ar 4 mg devu vienu reizi dienā, vai samazinātu devu līdz 2 mg vienu reizi dienā. Rezultāti liecina, ka atbildes reakcija līdz 76. nedēļai saglabājās 96 % pacientu, kuri turpināja lietot baricitiniba 4 mg devu, un 74 % pacientu, kuri tika atkārtoti randomizēti terapijai ar 2 mg baricitiniba dienas devu.

Juvenils idiopātisks artrīts

Juvenālā idiopātiskā artrīta baricitiniba klīniskās izstrādes programma sastāvēja no viena jau pabeigta pivotālā 3. fāzes pētījuma (JUVE-BASIS), un viena pašlaik notiekoša ilgtermiņa atklāta pagarinājuma drošuma pētījuma (JUVE-X).

JUVE-BASIS bija dubultmaskēts randomizēts zāļu lietošanas pārtraukšanas (*double-blind randomised withdrawal*, DBW), līdz 44 nedēļām placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu vienu reizi dienā lietota baricitiniba efektivitāti un drošumu juvenālā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz mazāk par 18 gadiem, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar vismaz vienām tradicionālajām sintētiskajām vai bioloģiskajām SMPRZ vai to nepanesība. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu (reimatoīdā faktora pozitīvs vai negatīvs), izplatījušos oligoartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu, ar entezītu saistītu juvenilu idiopātisku artrītu un juvenilu psoriātisku artrītu, kas definēts pēc Starptautiskās reimatologu asociācijas

līgas (*International League of Associations for Rheumatology*, ILAR) kritērijiem. Pacienti, kuri piedalījās pētījumā JUVE-BASIS, bija piemēroti iekļaušanai pētījumā JUVE-X.

Pētījumā JUVE-BASIS pacienti no pētījuma sākuma aptuveni 12 nedēļas vienu reizi dienā nemaskēti saņēma baricitinibu. Lai sasniegtu 4 mg devas pieaugušajiem līdzvērtīgu iedarbību, pacienti vecumā no 2 gadiem līdz mazāk par 9 gadiem saņēma 2 mg vienu reizi dienā, un pacienti vecumā no 9 gadiem līdz mazāk par 18 gadiem saņēma 4 mg vienu reizi dienā. 12. nedēļā tika vērtēta katra pacienta atbildes reakcija uz ārstēšanu (pamatojoties uz PedACR30 kritērijiem). Pacienti, kuri sasniedza vismaz PedACR30 atbildes reakciju, tika randomizēti attiecībā 1:1, lai 32 nedēļas ilgā dubultmaskētajā, placebo kontrolētā fāzē saņemtu placebo vai turpinātu iepriekš lietotās baricitiniba devas. Pacientiem, kuri nesaņiedza PedACR30, tika dota iespēja iesaistīties pētījumā JUVE-X.

Pētījuma JUVE-BASIS primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības uzliesmojumam no DBW perioda uzsākšanas līdz DBW perioda beigām.

Sākotnējais raksturojums

Pētījumā JUVE-BASIS tika iekļauti kopumā 220 pacienti. No viņiem 163 pacienti (74,4 %) bija piemēroti randomizācijai DBW periodā baricitiniba (n = 82) vai placebo (n = 81) lietošanai. 144 pacientiem bija poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, 16 pacientiem bija izplatījies oligoartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, 50 pacientiem bija ar entezītu saistīts juvenils idiopātisks artrīts un 10 pacientiem bija juvenils psoriātisks artrīts.

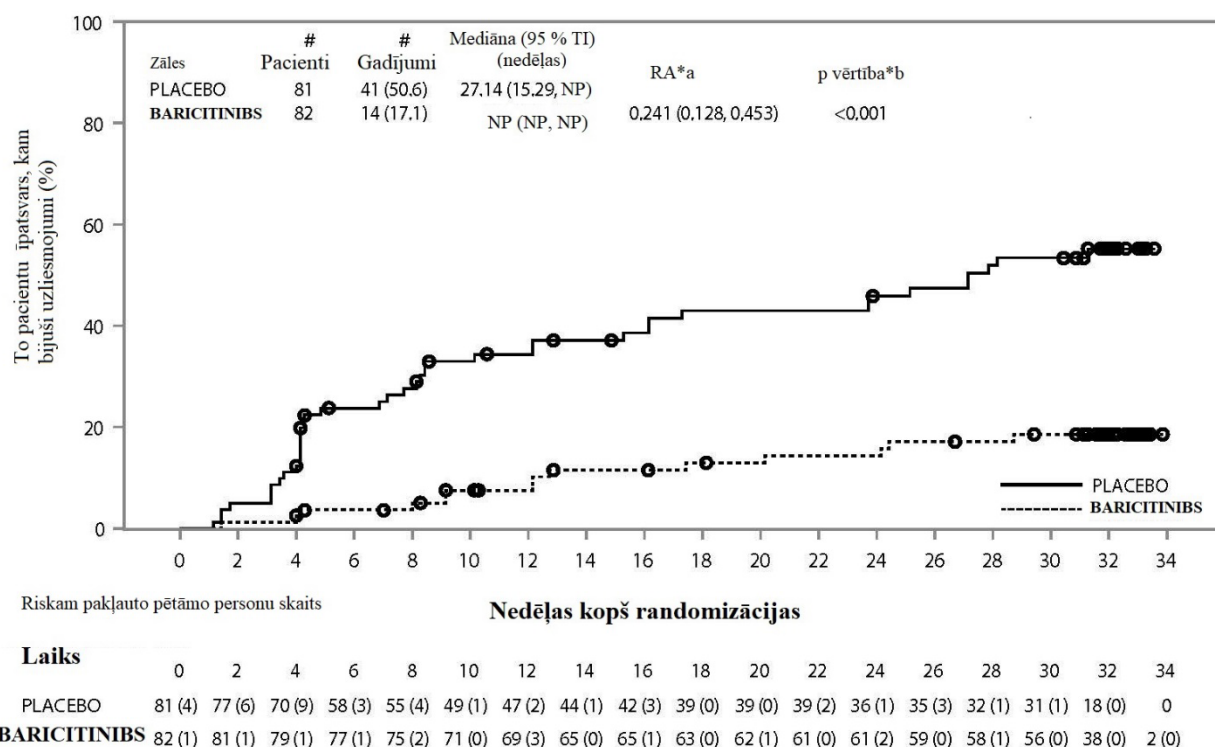
Pētījumā JUVE-BASIS pacientu vidējais vecums bija 13 gadi (standartnovirze 3,0), un 69,1 % pacientu bija meitenes. Pacientu skaits pa vecuma grupām bija šāds: no 2 līdz < 6 gadiem: n = 6, no 6 līdz < 9 gadiem: n = 9, no 9 līdz < 12 gadiem: n = 30 un no 12 līdz < 18 gadiem: n = 175.

Visu pētījuma pacientu ziņotais vidējais laiks kopš juvenilā idiopātiskā artrīta diagnozes noteikšanas bija 4 gadi. DBW periodā visās terapijas grupā vienlaicīgi lietotās zāles bija līdzīgas (visbiežāk vienlaicīgi lietotās csSMPRZ bija MTX, sulfasalazīns un leflunomīds). Pētījuma sākumā kopumā 127 pacienti (57,7 %) lietoja MTX.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā JUVE-BASIS ar baricitinibu ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo saņemušo pacientu grupu laiks līdz slimības uzliesmojumam bija ievērojami ilgāks (3. attēls). Turklāt salīdzinājumā ar placebo saņemējiem visā DBW periodā PedACR vērtību 30/50/70/90/100 vairāk bija sasnieguši ar baricitinibu ārstētie pacienti.

3. attēls. Laiks līdz slimības uzliesmojumam DBW periodā



TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; NP – nav piemērojams.

*a RA – stratificēts pēc juvenilā idiopātiskā artrīta kategorijas (poliartikulārs un izplatījies oligoartikulārs pret ar entezītu saistītu artrītu un juvenilo psoriātisko artrītu).

*b p-vērtība aprēķināta pēc *log-rank* testa rezultātiem un stratificēta pēc juvenilā idiopātiskā artrīta kategorijas (poliartikulārs un izplatījies oligoartikulārs pret ar entezītu saistītu artrītu un juvenilo psoriātisko artrītu).

Laiks līdz slimības uzliesmojumam un PedACR novērtējuma rezultāti kopumā bija līdzīgi visu juvenilā idiopātiskā artrīta apakštipu un pamatraksturojumu (tai skaitā vecuma, ģeogrāfiskā reģiona, ķermeņa masas, bioloģisku zāļu lietošanas anamnēzē un vienlaicīgas MTX vai kortikosteroīdu lietošanas) gadījumos un līdzīgi visā pētījuma kopējā populācijā.

Atopiskais dermatīts bērniem

Baricitiniba efektivitāte un drošums kombinācijā ar lokālajiem kortikosteroīdiem (LKS) tika vērtēts vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 16 nedēļas ilgā 3. fāzes pētījumā (BREEZE-AD-PEDS). Pētījumā piedalījās 483 pacienti ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, ko noteica tad, ja vērtējums *IGA* skalā bija ≥ 3 punkti, vērtējums *EASI* skalā bija ≥ 16 punkti un slimības skartais KVL bija $\geq 10\%$. Dalība pētījumā bija piemērota pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, kuriem iepriekš bija nepietiekama atbildes reakcija uz lokāli lietojamām zālēm vai to nepanesamība un kas bija kandidāti sistēmiski lietojamai terapijai. Visiem pacientiem vienlaikus tika nozīmēti arī vieglas vai vidējas iedarbības lokālie kortikosteroīdi, un pētījuma laikā pacienti drīkstēja lietot vietēji lietojamus kalcineirīna inhibitorus. Pacienti attiecībā 1:1:1:1 tika iedalīti grupās terapijai ar placebo vai baricitiniba mazu, vidēju vai lielu pētāmo devu (kuras panāktā iedarbība bija ekvivalenta ar iedarbību, kāda pieaugušiem AD slimniekiem tiek panākta ar attiecīgi 1 mg, 2 mg vai 4 mg devu). Pētījums ietver arī vēl arvien notiekošu ilgtermiņa pagarinājumu, kas var ilgt līdz 4 gadiem.

Raksturojums pirms terapijas sākuma

Visās terapijas grupās 76 % dalībnieku bija baltās rases, 15 % bija aziāti, bet 3 % bija melnās rases; 50 % bija sievietes, un vidējais vecums bija 12 gadi, turklāt 72 % dalībnieku bija vismaz 10 gadu veci, bet 28 % dalībnieku – vecumā līdz < 10 gadiem. Pacienti vecumā līdz 6 gadiem veidoja 14 % pētījuma populācijas (6 gadi [N=28], 5 gadi [N=11], 4 gadi [N=16], 3 gadi [N=8], 2 gadi [N=5]). Šajā pētījumā 38 % dalībnieku pirms terapijas vērtējums *IGA* skalā bija 4 (smags atopiskais dermatīts), bet 42 % pacientu atopiskā dermatīta ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši sistēmiski lietojamu terapiju. Vērtējums *EASI* skalā pirms terapijas bija diapazonā no 12,2 līdz 70,8, savukārt nedēļas vidējais vērtējums Niezes skaitliskā novērtējuma skalā (SNS) vismaz 10 gadus veciem pacientiem pirms terapijas bija 5,5 (SN = 2,6).

Klīniskā atbildes reakcija

IGA 0 vai 1 atbildes reakcija (primārais iznākums), *EASI*75 atbildes reakcija vai uzlabojums par ≥ 4 punktiem Niezes SNS 16. nedēļā baricitiniba 4 mg ekvivalentās devas grupā bija sasniegts statistiski nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā (10. tabula). 4. attēlā ir redzamas to pacientu īpatsvara pārmaiņas laika gaitā, kuri bija sasnieguši *IGA* 0 vai 1.

Zāļu ietekme apakšgrupās (pēc ķermeņa masas, vecuma, dzimuma, rases, slimības smaguma pakāpes un iepriekš saņemtās terapijas, tai skaitā imūnsupresantiem) atbilda rezultātiem visā pētījuma populācijā.

10. tabula. Baricitiniba efektivitāte pediatriem pacientiem 16. nedēļā^a

Pētījums	BREEZE-AD-PEDS	
Terapijas grupa	PBO	4 mg ekvivalenta BARI deva
N	122	120
<i>IGA</i> 0 vai 1, % pacientu ar atbildes reakciju ^{b,c}	16,4	41,7**
<i>EASI</i> 75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	32,0	52,5**
Niezes SNS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

** Statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo ar korekciju pēc vairākkārtēja salīdzinājuma.

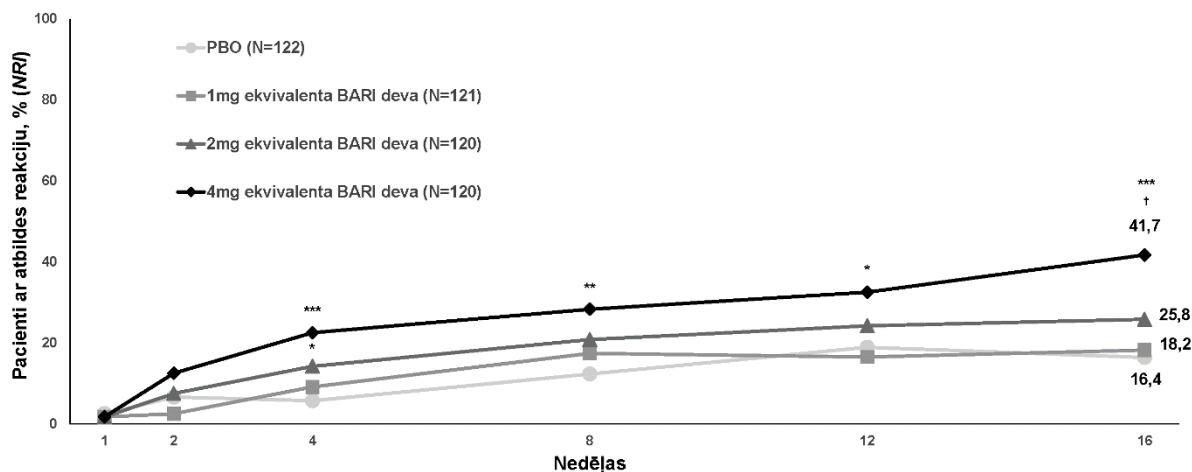
^a Ārstēt paredzēto pacientu (*ITT*) populācijā (visi grupās randomizēti iedalītie pacienti).

^b Dalībnieks ar atbildes reakciju bija definēts kā pacients, kuram bija *IGA* 0 vai 1 atbildes reakcija (“tīra” vai “gandrīz tīra” āda) un vērtējums *IGA* skalā, kuras amplitūda no 0 līdz 4 punktiem, bija samazinājies par ≥ 2 punktiem.

^c Atbildes reakcijas neesamības izsecināšana - pacienti, kas saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d Rezultāti norādīti par pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju (pacienti vecumā no ≥ 10 gadiem, kuriem pirms terapijas vērtējums Niezes SNS bija ≥ 4 punkti; 4 mg ekvivalentās BARI devas grupa N=62; placebo grupa N = 55).

4. attēls. To pediatriko pacientu īpatsvara dinamika laikā līdz 16. nedēļai, kuri bija sasnieguši IGA 0 vai 1 ar ≥ 2 punktu uzlabojumu



BARI=baricitinibs; *NRI=non-responder imputation* (atbildes reakcijas neesamības izsecināšana); PBO=placebo* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar PBO (nomināla p vērtība; logistiskās regresijas analīze); † Statistiski nozīmīga atšķirība ar korekciju pēc vairākkārtēja salīdzinājuma.

Jau 4. nedēļā uzlabojums par ≥ 4 punktiem Niezes SNS baricitiniba 4 mg ekvivalentās devas grupā tika sasniegts nozīmīgi lielākam īpatsvaram pacientu nekā placebo grupā (koreģējot pēc vairākkārtēja salīdzinājuma).

Pacienti samazinājās vajadzība vienlaikus lietot LKS, ko pierādīja tas, ka 16 nedēļu laikā lietotā LKS daudzuma (gramos) mediāna baricitiniba 4 mg ekvivalentās devas grupā bija mazāka nekā placebo grupā, un LKS nelietošanas dienu skaita mediāna 4 mg ekvivalentās baricitiniba devas grupā (25 dienas) bija lielāka nekā placebo grupā (11 dienas).

Pusaudži ar plankumaino plikgalvību (alopecia areata)

Vienreiz dienā lietota baricitiniba efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā 3. fāzes dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā 36 nedēļu pētījumā (BRAVE-AA-PEDS). Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti placebo, 2 mg vai 4 mg baricitiniba lietošanai. Dalībāi pētījumā piemērotie pacienti bija pusaudži vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk, kuriem tobrīd bija vairāk nekā 6 mēnešus ilga smagas plankumainās plikgalvības (matu izkrišana ≥ 50 % skalpa) epizode. Dalībāi pētījumā nebija piemēroti pacienti, kuru tābrīža epizodes ilgums pārsniedza 8 gadus, izņemot gadījumus, kad iepriekšējo 8 gadu laikā skartajās skalpa zonās bija novērotas matu ataugšanas epizodes. Vienīgās zāles plankumainās plikgalvības ārstēšanai, kuras drīkstēja lietot vienlaicīgi ar pētāmajām zālēm, bija iekšķīgi vai lokāli lietojams minoksidils un bimatoprostas acu šķīdums skropstu ataudzēšanai, ja, iestājoties pētījumā, pacients šīs zāles lietoja stabilā devā. Pētījumam ir pašlaik notiekošs līdz 2 gadiem ilgs pagarinājums.

Pētījuma primārais galaiznākums bija to pētāmo personu īpatsvars, kurām 36. nedēļā vērtējums *SALT* (*Severity of Alopecia Tool* – Alopēcijas smaguma pakāpes instrumenta) skalā bija ≤ 20 punkti (matu augšana vismaz 80 % skalpa). Pētījumā tika noteikta arī uzacu un skropstu izkrišana atbilstoši ārsta klīniskajam vērtējumam 4 punktu skalā (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™*, *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™*).

Pacientu raksturojums terapijas sākumā

Ar placebo kontrolētajā pētījuma BRAVE-AA-PEDS pusaudžu daļā bija iekļauti 257 pusaudžu vecuma pacienti. Visās terapijas grupās vidējais vecums bija 14,7 gadi, un 49 % pacientu bija sievietes dzimuma. Plankumainās plikgalvības vidējais ilgums no pirmreizējās atrades bija 6,4 gadi, bet matu izkrišanas epizodes tābrīža vidējais ilgums bija 3,2 gadi. Vērtējuma mediāna *SALT* skalā bija 100 punkti (tas atbilst matu izkrišanai 100 % skalpa), un aptuveni 54 % pacientu noteiktā diagnoze bija vispārēja matu izkrišana (*alopecia universalis*). Terapijas sākumā vērtējumam 2 vai 3 punkti attiecīgajās *ClinRO Measures* uzacu un skropstu skalās atbilstoša ievērojama vai pilnīga uzacu izkrišana bija 65 % pacientu, bet ievērojama vai pilnīga skropstu izkrišana bija 57 % pacientu. Kādā brīdī pirms iestāšanās pētījumā vismaz vienu ārstēšanas reizi plankumainās plikgalvības ārstēšanai bija saņēmuši visi pacienti, un 52 % pacientu bija lietojuši vismaz vienu sistēmisku terapiju. Par reģistrētu plankumainās plikgalvības ārstēšanai paredzētu terapijas līdzekļu vienlaicīgu lietošanu pētījumu laikā ziņoja tikai 3,1 % pacientu.

Klīniskā atbildes reakcija

Vērtējums ≤ 20 punkti *SALT* skalā 36. nedēļā baricitiniba 4 mg vienreiz dienā grupā tika panākts nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā, un šī ietekme tika novērota jau no 12. nedēļas. Konsekventa baricitiniba 4 mg efektivitāte tika novērota attiecībā uz visiem galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem (11. tabula), ko skaitliski apstiprināja lielākā daļa sekundāro mērķa kritēriju, tai skaitā ārstu un pacientu ziņotie iznākumi. 5. attēlā redzams to pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā sasniedza ≤ 20 punktus.

Apakšgrupās (pēc dzimuma, rases, ģeogrāfiskā reģiona, slimības smaguma pakāpes, plankumainās plikgalvības pašreizējās epizodes ilguma) novērotā terapijas ietekme 36. nedēļā saskanēja ar rezultātiem visā pētījuma populācijā.

11. tabula. Baricitiniba efektivitāte pusaudžu vecuma pacientiem līdz 36. nedēļai

	BRAVE-AA-PEDS		
	Placebo N=88	Baricitinibs 2 mg N=84	Baricitinibs 4 mg N=85
36. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	4,5 %	27,4 %**	42,4 %**
24. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	3,4 %	16,7 %**	31,8 %**
36. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 10 punkti	2,3 %**	21,4 %**	36,5 %**
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> uzacu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^a	0 %**	24,1 %*	50,0 %*
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> skropstu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^a	14,0 %	25,5 %**	42,9 %*
Pārmaiņas plankumainajai plikgalvībai piemērotas Skindex-16 aptaujas emociju domēnā, LSM (SK) ^b	-3,98 (2,63)	-12,87 (2,55)*	-18,22 (2,60)*

ClinRO - ārsta ziņotais galaiznākums (*clinician-reported outcome*); LSM - mazāko kvadrātu vidējā vērtība (*least square mean*); SK - standartklūda.

* Statistiski nozīmīgs rezultāts salīdzinājumā ar placebo bez korekcijas atbilstoši daudzējādībai.

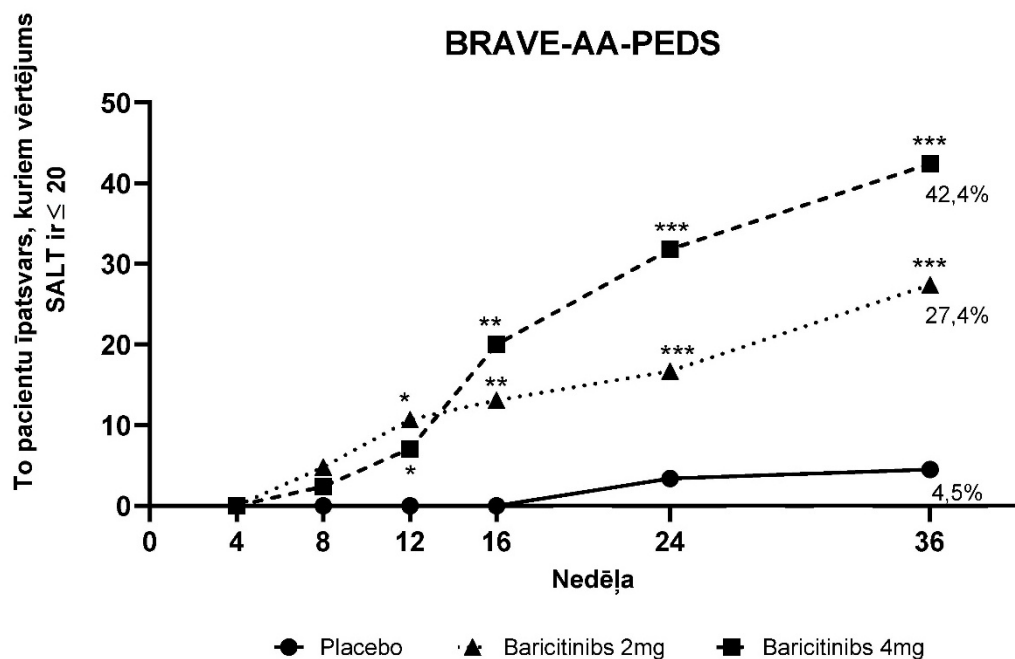
** Statistiski nozīmīgs rezultāts salīdzinājumā ar placebo ar korekciju atbilstoši daudzējādībai.

^a Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums uzacu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 60 (placebo), 54 (baricitinibs 2 mg), 54 (baricitinibs 4 mg). Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums

skropstu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 50 (placebo), 47 (baricitinibs 2 mg), 49 (baricitinibs 4 mg). Abās *ClinRO Measures* skalās ir izmantota 4 punktu atbildes skala sākot no 0, kas atbilst stāvoklim “nav matu izkrišanas”, līdz 3, kas atbilst stāvoklim “nav pamanāmas uzacis/skropstas”.

^b Analīzē par plankumainajai plikgalvībai pielāgotā Skindex-16 aptaujā iegūtajiem rezultātiem paraugkopas lielums 36. nedēļā bija $n=87$ (placebo), 84 (baricitinibs 2 mg), 85 (baricitinibs 4 mg).

5. attēls. To pusaudžu vecuma pacientu īpatsvars, kuriem līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20



*p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,05$; **p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,01$; ***p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,001$.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par baricitinibu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās hroniska idiopātiska artrīta un plankumainās plikgalvības gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Baricitiniba efektivitāte, lietojot līdz 12 mg dienā, vērtēta 71 pacientam ar CANDLE (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*; hroniska, atipiska, neitrofiliska dermatoze ar lipodistrofiju un paaugstinātu ķermeņa temperatūru, $n=10$), CANDLE līdzīgiem traucējumiem (*CANDLE-related conditions*; CANDLE-RC, $n=9$), SAVI (*Stimulator of interferon gene-Associated Vasculopathy with onset during Infancy*; ar interferona stimulatora gēnu saistīta vaskulopātija, kas sākas zīdaiņa vecumā, $n=8$), juvenilu dermatomiozītu (JDM, $n=5$) un Aicardi-Goutières sindromu (AGS, $n=39$). Kopējais iedarbības pacientgadu (*patient-years of exposure*, PYE) skaits bija 251. Metodoloģisku nepilnību dēļ nebija iespējams izdarīt pārliecinošus secinājumus par baricitiniba efektivitāti šiem pacientiem. Lai gan drošuma raksturojums bija līdzīgs baricitiniba lietošanai pieaugušo indikāciju gadījumā, nevēlamo blakusparādību biežums kopumā bija

lielāks. Tika novēroti trīs nāves gadījumi AGS populācijā; nav skaidrs, vai šie nāves gadījumi bija saistīti ar baricitiniba lietošanu.

Baricitiniba efektivitāte un drošums tika vērtēts 29 pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, ar JIA saistīts uveīts vai hronisks, antivielu pozitīvs priekšējās kameras uveīts. PNAR pret MTX (n = 10) tika ordinēta baricitiniba (n = 5) vai adalimumaba (n = 5) terapija; visiem PNAR pret bSMRZ (n = 19) tika ordinēta baricitiniba terapija. Pacientiem vecumā no 2 līdz < 9 gadiem baricitiniba deva bija 2 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem vecumā no 9 līdz < 18 gadiem - 4 mg vienu reizi dienā, adalimumaba deva bija 20 mg (ja ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg (ja tā bija ≥ 30 kg) ik pēc divām nedēļām.

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 24. nedēļai acī, kurā pirms terapijas sākuma bija visizteiktākie traucējumi, iekaisuma pakāpe (priekšējās kameras šūnas) samazinājās par 2 pakāpēm atbilstoši SUN (*standardisation of uveitis nomenclature*, uveīta nomenklatūras standartizācijas) kritērijiem vai līdz nullei. Atbildes reakcija pret baricitinibu radās astoņiem (33,3 %) pacientiem (7 PNAR pret bSMRZ un 1 PNAR pret MTX), bet atbildes reakcijas biežums abās kohortās nebija statistiski nozīmīgs.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc baricitiniba iekšķīgas lietošanas terapeitisko devu diapazonā novēroja devai proporcionālu sistēmiskās iedarbības palielināšanos. Baricitiniba farmakokinētika laika gaitā ir lineāra.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas baricitinibs uzsūcas strauji, t_{max} mediāna ir aptuveni 1 stunda (0,5 - 3,0 h), un absolūtā biopieejamība ir aptuveni 79 % (VK = 3,94 %). Farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka, pamatojoties uz AUC un C_{max} , baricitiniba tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai ir bioekvivalentas.

Uztura uzņemšana kopā ar tabletēm samazināja kopējo iedarbību pat par 14 %, pazemināja C_{max} pat par 18 % un paildzināja t_{max} par 0,5 stundām. Līdzīgi, suspensijas iekšķīgai lietošanai un uztura vienlaicīga lietošana pazemināja C_{max} par 33 % un paildzināja t_{max} par 2 stundām, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lietošana ēšanas laikā nebija saistīta ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz kopējo iedarbību.

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums pēc intravenozas infūzijas bija 76 l, kas liecina par baricitiniba izklijes audos. Aptuveni 50 % baricitiniba saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Baricitiniba metabolismu mediē CYP3A4, un mazāk nekā 10 % devas tiek pakļauti biotransformācijai. Metabolīti kvantitatīvā veidā plazmā nebija nosakāmi. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā baricitinibs izdalījās galvenokārt nemainītas aktīvās vielas veidā ar urīnu (69 %) un izkārnījumiem (15 %) un konstatēja tikai 4 nelielus oksidatīvus metabolītus (3 urīnā, 1 izkārnījumos), kas veido attiecīgi aptuveni 5 % un 1 % devas. *In vitro* baricitinibs ir CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP un MATE2-K substrāts un varētu būt klīniski nozīmīgs OCT1 transportproteīna inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Baricitinibs nav transportproteīnu OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 un MATE2-K inhibitors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Eliminācija

Izvadīšana caur nierēm ir baricitiniba klīrensa galvenais mehānisms, notiekot glomerulārai filtrācijai un aktīvai sekrēcijai ar OAT3, Pgp, BCRP un MATE2-K starpniecību. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā aptuveni 75 % lietotās devas izdalījās ar urīnu, bet aptuveni 20 % devas izdalījās ar izkārnījumiem.

Vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) un pusperiods pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija attiecīgi 9,42 l/h (VK = 34,3 %) un 12,5 h (VK = 27,4 %). C_{max} un AUC indivīdiem ar reimatoīdo artrītu līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi 1,4 un 2,0 reizes lielāks nekā veseliem indivīdiem.

Vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) un eliminācijas pusperiods pacientiem ar atopisko dermatītu bija attiecīgi 11,2 l/h (VK = 33,0 %) un 12,9 h (VK = 36,0 %). C_{max} un AUC līdzsvara stāvoklī pacientiem ar atopisko dermatītu ir 0,8 reizes lielāks nekā reimatoīdā artrīta gadījumā.

Vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) un eliminācijas pusperiods pacientiem ar plankumaino plikgalvību bija attiecīgi 11,0 l/h (VK = 36,0 %) un 15,8 h (VK = 35,0 %). Pacientiem ar plankumaino plikgalvību C_{max} un AUC vērtības līdzsvara stāvoklī bija 0,9 reizi lielākas par vērtībām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Nieru darbības traucējumi

Konstatēts, ka nieru darbība būtiski ietekmē baricitiniba kopējo iedarbību. AUC vidējā attiecība pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība, ir attiecīgi 1,41 (90 % TI: 1,15-1,74) un 2,22 (90 % TI: 1,81-2,73)]. C_{max} vidējā attiecība pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība, ir attiecīgi 1,16 (90 % TI: 0,92-1,45) un 1,46 (90 % TI: 1,17-1,83)]. Ieteikumus par devu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas ietekmes uz baricitiniba FK pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav. Baricitiniba lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Gados vecāki cilvēki

Vecums ≥ 65 gadi vai ≥ 75 gadi neietekmē baricitiniba kopējo iedarbību (C_{max} un AUC).

Pediatrikā populācija

Farmakokinētika pediatrikiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Eliminācijas pusperiods pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz <18 gadiem bija 8–9 stundas.

Iedarbība pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu no < 30 kg līdz ≥ 30 kg: pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg un vecumu vidēji 8,1 gads (2,0–16,0) AUC un C_{max} vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 381 h*ng/ml (76 %) un 62,1 ng/ml (39 %). Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg un vecumu vidēji 14,1 gads (9,0–17,0) AUC un C_{max} vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 438 h*ng/ml (68 %) un 60,7 ng/ml (30 %).

Iedarbība pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg: pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg un vecumu vidēji 5,1 gads (2,0–8,0) AUC un C_{max} vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 458 h*ng/ml (81 %) un 77,6 ng/ml (38 %). Pacientiem ar ķermeņa masu

no 20 kg < 30 kg un vecumu vidēji 10,3 gadi (6,0–16,0) AUC un $C_{\max}$ vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 327 h*ng/ml (66 %) un 51,2 ng/ml (22 %).

Farmakokinētika pediatriem pacientiem ar atopisko dermatītu

Vidējais eliminācijas pusperiods pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem bija no 13 līdz 18 stundām.

Iedarbība pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg un ≥ 30 kg

Pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 6,4 (2,0-11,1) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 404 h*ng/ml (78 %) un 60,4 ng/ml (28 %). Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 13,5 (6,2-17,9) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 529 h*ng/ml (102 %) un 57,0 ng/ml (42 %).

Iedarbība pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu no 10 līdz < 20 kg un no 20 līdz < 30 kg

Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 līdz < 20 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 4,8 (2,0-6,9) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 467 h*ng/ml (80 %) un 73,4 ng/ml (21 %). Pacientiem ar ķermeņa masu no 20 līdz < 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 7,5 (4,8-11,1) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 363 h*ng/ml (72%) un 52,0 ng/ml (21 %).

Farmakokinētika pusaudžu vecuma pacientiem ar plankumaino plikgalvību

Vidējais eliminācijas pusperiods pusaudžu vecuma pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija aptuveni 10 stundas.

Iedarbība pusaudžu vecuma pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg: pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 14,7 (12,0-18,0) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 334 h*ng/ml (45 %) un 52,9 ng/ml (23 %).

Citi raksturīgi faktori

Ķermeņa masai, vecumam, dzimumam, rasei un etniskai piederībai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz baricitiniba farmakokinētiku pieaugušiem pacientiem. Raksturīgo faktoru vidējā ietekme uz FK rādītājiem (AUC un $C_{\max}$) kopumā atbilda noteiktajām baricitiniba FK atšķirībām dažādiem indivīdiem. Tādēļ, pamatojoties uz šiem pacienta faktoriem, deva nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamo kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pelēm, žurkām un suņiem novēroja limfocītu, eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita samazināšanos, kā arī imūnās sistēmas orgānu/audu limfoīdo struktūru samazināšanos. Suņiem pie kopējās iedarbības, kas aptuveni 7 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, novēroja ar demodikozi (kašķi) saistītas oportūnistiskas infekcijas. Pelēm, žurkām un suņiem pie kopējās iedarbības, kas aptuveni 6 – 36 pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, novēroja eritrocītu rādītāju samazināšanos. Dažiem suņiem ar nelielu sastopamību un arī kontroles grupas dzīvniekiem novēroja krūšu kaula augšanas plātnītes deģenerāciju, bet tās izteiktība bija atkarīga no devas. Pašlaik nav zināms, vai šis fakts ir klīniski nozīmīgs.

Žurku un trušu reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos pierādīts, ka baricitinibs mazina augļa augšanu/ķermeņa masu un izraisa skeleta anomālijas (pie iedarbības, kas aptuveni attiecīgi 10 un 39 reizes pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam). Pie iedarbības līmeņa, kas 2 reizes pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, vērtējot pēc AUC, nelabvēlīgu ietekmi uz augli nekonstatēja.

Kombinētā žurku tēviņu/mātīšu fertilitātes pētījumā baricitinibs samazināja vispārējo pārošanās spēju (samazināti fertilitātes un apaugļošanās rādītāji). Žurku mātītēm konstatēja samazinātu dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaitu, palielinātu pirmsimplantācijas zudumu skaitu un/vai nelabvēlīgu ietekmi uz embriju intrauterīno dzīvildzi. Tā kā ietekmi uz spermatogēnēzes (vērtējot pēc histopatoloģiskiem datiem) vai spermas/spermatozoīdu mērķa kritērijiem žurku tēviņiem nekonstatēja, samazinātā vispārējā pārošanās efektivitāte, acīmredzot, bija saistīta ar ietekmi uz mātītēm.

Baricitinibu konstatēja žurku mātīšu pienā. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā samazinātu mazuļu ķermeņa masu un samazinātu dzīvildzi pēc dzimšanas novēroja tad, kad iedarbība bija attiecīgi 4 un 21 reizi lielāka nekā iedarbība cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Mannīts

Apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Lecitīns (sojas) (E322)
Makrogols
Poli (vinilspirts)
Talks
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes

Polivinilhlorīda/polietilēna/polihlortrifluoretilēna – alumīnija blisteri kastītēs pa 14 vai 28 apvalkotām tabletēm.

Polivinilhlorīda/alumīnija/orientēta poliamīda – alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri kastītēs pa 28 x 1 apvalkotai tabletei.

Olumiant 2 mg un 4 mg apvalkotās tabletes

Polivinilhlorīda/polietilēna/polihlortrifluoretilēna – alumīnija blisteri kastītēs pa 14, 28, 35, 56, 84 vai 98 apvalkotām tabletēm.

Polivinilhlorīda/alumīnija/orientēta poliamīda – alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri kastītēs pa 28 x 1 vai 84 x 1 apvalkotai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pediatriskajiem pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, var apsvērt to disperģēšanu ūdenī. Tabletes disperģēšanai jāizmanto tikai ūdens. Jādisperģē tikai tablešu, cik nepieciešams vienai devai.

- Vesela tablete jāieliek trauciņā ar 5–10 ml istabas temperatūras ūdens, un trauciņa saturs ar aplūveida kustībām uzmanīgi jāsakalo. Tabletes disperģēšana, veidojot duļķainu iesārtu suspensiju, var aizņemt ne vairāk kā 10 minūtes. Var rasties neliels nogulsnis.
- Pēc tabletes disperģēšanas trauciņa saturs vēlreiz ar aplūveida kustībām jāsakalo, un visa suspensija tūlīt jāizdzer.
- Trauciņā jāielej 5-10 ml istabas temperatūras ūdens, ar aplūveida kustībām jāsakalo, lai savāktu atlikušās zāles, un tūlīt jāizdzer.

Ūdenī disperģētā tablete istabas temperatūrā ir stabila līdz četrām stundām.

Ja kāda iemesla dēļ nav izdzerta visa suspensija, nedrīkst disperģēt un lietot vēl vienu tableti, bet ir jānogaida līdz nākamās devas lietošanas laikam.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 2 mg baricitiniba (*baricitinibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur:

2,09 mg nātrija benzoāta (E211)

105 mg sorbīta (E420)

0,24 mg benzilspirta (E1519)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Balta līdz praktiski balta ūdens suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Baricitinibs ir indicēts vidēji smaga līdz smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija pret vienu vai vairākām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (SMPRZ) vai ir to nepanesamība. Baricitinibu drīkst lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu (pieejamo informāciju par dažādām kombinācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

Atopiskais dermatīts

Baricitinibs ir indicēts vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuri ir kandidāti sistēmiskai terapijai.

Plankumainā plikgalvība (*alopecia areata*)

Baricitinibs ir indicēts smagas plankumainās plikgalvības (*alopecia areata*) ārstēšanai pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem no 12 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Juvenīls idiopātisks artrīts

Baricitinibs ir indicēts aktīva juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienām iepriekš lietotajām tradicionālajām sintētiskajām vai bioloģiskajām SMPRZ vai kuriem bijusi to nepanesamība.

- Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (poliartikulāra reimatoīdā faktora pozitīvs (RF+) vai negatīvs (RF-), izplatījies oligoartikulārs),
- ar entezītu saistīts artrīts un
- juvenils psoriātisks artrīts.

Baricitinibu var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstiem, kuriem ir pieredze ar šīm zālēm ārstējamo traucējumu diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Turpmāk tabulā ir norādītas suspensijas iekšķīgai lietošanai devas konkrētām dozēšanas shēmām.

Dozēšanas shēma	Suspensija iekšķīgai lietošanai
2 mg	1 ml
4 mg	2 ml

Piezīme: ir pieejamas tabletes pacientiem, kuri tās spēj norīt.

Ja kāda iemesla dēļ visa suspensija nav izlietota, pagaidiet līdz nākamās plānotās devas lietošanai.

Reimatoīdais artrīts

Baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienreiz dienā. Deva 2 mg vienreiz dienā ir ieteicama pacientiem ar augstāku venozās trombembolijas (VTE), nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events*, MACE) un ļaundabīgu audzēju risku, ≥ 65 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devu 4 mg vienreiz dienā var apsvērt pacientiem, kuriem, lietojot 2 mg vienreiz dienā, nav sasniegta pietiekama slimības aktivitātes kontrole. Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg vienreiz dienā, ir sasniegta ilgstoša slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota devas pakāpeniska samazināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atopiskais dermatīts

Pieaugušie

Baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienreiz dienā. Deva 2 mg vienreiz dienā ir ieteicama pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku, ≥ 65 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devu 4 mg vienreiz dienā var apsvērt pacientiem, kuriem, lietojot 2 mg vienreiz dienā, nav sasniegta pietiekama slimības aktivitātes kontrole. Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg vienreiz dienā, ir sasniegta ilgstoša slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota devas pakāpeniska samazināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Baricitinibu var lietot kopā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Lietojot kopā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem, baricitiniba efektivitāte var būt lielāka (skatīt 5.1. apakšpunktu). Drīkst lietot lokāli lietojamus kalcineirīna inhibitorus, taču tikai uz jutīgiem ādas apvidiem, piemēram, uz sejas, kakla, ādas krokās un dzimumorgānu apvidū.

Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem pēc 8 ārstēšanas nedēļām nav vērojams terapeitisks ieguvums.

Bērni un pusaudži (no 2 gadu vecuma)

Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 30 kg ieteicamā deva ir 2 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem ar ieteicamo devu ir panākta stabila slimības aktivitātes kontrole un ir piemērota pakāpeniska devas samazināšana, devu var samazināt uz pusi.

Baricitinibu var lietot kopā ar lokālajiem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Var izmantot arī vietēji lietojamus kalcineirīna inhibitorus, taču tos drīkst lietot tikai uz jutīgiem ādas apvidiem, piemēram, sejas, kakla, ādas krokās un dzimumorgānu apvidū.

Pacientiem, kuriem pēc 8 nedēļas ilgas terapijas nav pierādījumu par tās sniegto ieguvumu, var apsvērt terapijas pārtraukšanu.

Plankumainā plikgalvība

Pieaugušie

Baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienu reizi dienā. Deva 2 mg vienreiz dienā ir ieteicama pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku, ≥ 65 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devu 4 mg vienreiz dienā var apsvērt pacientiem, kuriem, lietojot 2 mg vienreiz dienā, nav sasniegta pietiekama slimības aktivitātes kontrole. Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg devu vienu reizi dienā, ir sasniegta ilgstoša slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota pakāpeniska devas samazināšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tiklīdz ir panākta stabila atbildes reakcija, terapiju ieteicams turpināt vismaz vairākus mēnešus, lai novērstu recidīva rašanos. Terapijas sniegtā ieguvuma un radītā riska attiecība ar regulāru starplaiku atkārtoti jānosaka katram konkrētam pacientam.

Terapijas pārtraukšanu var apsvērt pacientiem, kuriem pēc 36 nedēļas ilgas terapijas nav pierādījumu par tās sniegto ieguvumu.

Pusaudži (12 gadus veci un vecāki)

Baricitiniba ieteicamā deva pacientiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk ir 4 mg vienu reizi dienā. Informāciju pa pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg, skatīt turpmāk 4.2. apakšpunktā, “Pediatriskā populācija”. Deva 2 mg vienreiz dienā jāapsver pacientiem, kuriem, lietojot 4 mg vienreiz dienā, ir sasniegta noturīga slimības aktivitātes kontrole un kuriem ir piemērota devas samazināšana.

Tiklīdz ir panākta stabila atbildes reakcija, terapiju ieteicams turpināt vismaz vairākus mēnešus, lai novērstu recidīva rašanos. Terapijas sniegtā ieguvuma un radītā riska attiecība ar regulāru starplaiku atkārtoti jānosaka katram konkrētam pacientam.

Terapijas pārtraukšanu var apsvērt pacientiem, kuriem pēc 36 nedēļas ilgas terapijas nav pierādījumu par tās sniegto ieguvumu.

Juvenils idiopātisks artrīts (pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz 18 gadiem)

Pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg baricitiniba ieteicamā deva ir 4 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk par 30 kg ieteicamā deva ir 2 mg vienu reizi dienā.

Ja pēc 12 nedēļu ārstēšanas pacientam nav terapeitiska ieguvuma, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas uzsākšana

Ārstēšanu nedrīkst sākt pacientiem, kuriem absolūtais limfocītu skaits (ALS) ir mazāks par $0,5 \times 10^9$ šūnām/l, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par 1×10^9 šūnām/l, vai

kuriem hemoglobīna līmenis ir mazāks par 8 g/dl. Ārstēšanu drīkst uzsākt, tiklīdz rādītāji ir paaugstinājušies un pārsniedz šīs robežas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas samazināšana

Ja pacients lieto spēcīgus organisko anjonu transportproteīna 3 (OAT3) inhibitorus, piemēram, probenecīdu, vai pacienta kreatinīna klīrenss ir robežās no 30 līdz 60 ml/min, pediatriskiem pacientiem deva ir jāsamazina uz pusi, bet pieaugušiem pacientiem ieteicamā deva ir 2 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Ieteicamā deva ir 2 mg vienreiz dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–60 ml/min. Pediatriskiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30–60 ml/min, baricitiniba ieteicamā deva jāsamazina uz pusi. Baricitinību nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Baricitinību nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Klīniskā pieredze pacientiem vecumā ≥ 75 gadi ir ļoti ierobežota.

Pediatriskā populācija

Baricitiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, kuriem ir atopiskais dermatīts vai juvenīlais idiopātiskais artrīts, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Informāciju par devām bērniem no 2 gadu vecuma skatīt iepriekš 4.2. apakšpunktā.

Baricitiniba drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu < 30 kg, kuriem ir plankumainā plikgalvība, vēl nav noskaidrota. Dati nav pieejami. Informāciju par devām 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk, skatīt iepriekš 4.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Baricitiniba 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai tiek lietota iekšķīgi kopā ar uzturu vai bez tā un to drīkst lietot jebkurā dienas laikā.

Ja nepieciešams, suspensiju iekšķīgai lietošanai var samaisīt ar nelielu daudzumu (piemēram, vienu tējkaroti vai 5 ml) piena, apelsīnu sulas vai ūdens un nekavējoties izlietot. Lai nodrošinātu visas devas uzņemšanu, trauciņš jāizskalo ar nelielu daudzumu (piemēram, vienu tējkaroti vai 5 ml) tā paša šķidruma un saturs nekavējoties jāizlieto.

Pudelē iespiežamais adaptors (*press-in-bottle adaptor*; PIBA), kas tiek piegādāts kastītē kopā ar zālēm, stingri jāievieto pudeles kaklā pirms pirmās lietošanas reizes un tur jāatstāj visu pudeles lietošanas laiku. Pirms katras lietošanas reizes kārtīgi kratiet pudeli vismaz 10 sekundes. Ja pudele ir stāvējusi ilgāk nekā 15 minūtes, sakratiet vēlreiz. Graduētā šļirce jāievieto PIBA un deva jāatvelk no apgrieztas pudeles, saskaņojot ml iedaļas atzīmi ar atloka apakšdaļu. Pēc katras lietošanas reizes ir jāuzliek atpakaļ vāciņš. Šļirce jāizskalo, ielejot glāzē ūdeni, piepildot šļirci ar ūdeni un izspiežot ūdeni ārā.

Nozīmēto devu var ievadīt caur enterālās barošanas zondēm. Lai nodrošinātu atbilstošu devu, zonde ir jāizskalo ar ūdeni pirms un pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas caur enterālās barošanas zondēm skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana:

- pacientiem no 65 gadu vecuma,
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori (piemēram, smēķēšana pašlaik vai ilgstoša smēķēšana anamnēzē);
- pacientiem ar ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (piemēram, pacientiem, kuriem ir vai anamnēzē ir bijis ļaundabīgs audzējs).

JAK inhibitoru lietošana pacientiem no 65 gadu vecuma

Kā novērots plašā, randomizētā tofacitiniba (cita JAK inhibitora) pētījumā, pacientiem no 65 gadu vecuma ir paaugstināts nopietnu kardiovaskulāru nevēlamu notikumu (*major adverse cardiovascular events*, MACE), ļaundabīgu audzēju, nopietnu infekciju un jebkāda cēloņa nāves risks, tādēļ šādiem pacientiem baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņēma citus JAK inhibitorus, ziņots par nopietnām un dažreiz letālām infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām.

Baricitinibs ir saistīts ar palielinātu infekciju, piemēram, augšējo elpceļu infekciju, rādītāju, salīdzinot ar placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos lietošana kombinācijā ar metotreksātu palielināja infekciju biežumu, salīdzinot ar baricitiniba monoterapiju.

Pacientiem ar aktīvām, hroniskām vai recidivējošām infekcijām pirms terapijas ar baricitinibu uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē tā lietošanas risks un ieguvumi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas infekcija, pacients rūpīgi jāuzrauga un, ja pacientam nav atbildes reakcijas uz standarta terapiju, lietošana uz laiku jāpārtrauc. Terapiju nedrīkst atsākt, kamēr infekcija nav izzudusi.

Tā kā gados vecāku un diabēta slimnieku populācijā kopumā ir lielāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus pacientus un diabēta slimniekus, jāievēro piesardzība. Pacientiem vecumā no 65 gadiem baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Tuberkuloze

Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic tuberkulozes (TB) skrīnings. Baricitinibu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu TB. Pacientiem, kuriem ir iepriekš neārstēta latentā TB, pirms terapijas uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija.

Hematoloģiskās novirzes

Klīniskajos pētījumos ziņots par absolūto neitrofilo leukocītu skaitu (ANS) $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, absolūto limfocītu skaitu (ALS) $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l un hemoglobīna līmeni < 8 g/dl.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai tā uz laiku jāpārtrauc pacientiem, kuriem pacienta standarta apskates laikā konstatēts ANS $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, ALS $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l vai hemoglobīns < 8 g/dl (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Limfocitozes risks ir palielināts gados veciem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Retos gadījumos ziņots par limfoproliferatīviem traucējumiem.

Vīrusu reaktivācija

Klīniskos pētījumos ziņots par vīrusu reaktivāciju, tai skaitā par herpes vīrusa (piemēram, *herpes zoster*, *herpes simplex*) reaktivācijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos par jostas rozi biežāk ziņots pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, kuri iepriekš ārstēti ar bioloģiskām un tradicionālām sintētiskām SMPRZ. Ja pacientam rodas jostas roze, terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz epizode ir beigusies.

Pirms baricitiniba terapijas uzsākšanas jāveic vīrushepatīta skrīnings atbilstoši klīniskām vadlīnijām. Pacientus, kuriem konstatējami aktīva B vai C hepatīta pierādījumi, izslēdza no klīniskajiem pētījumiem. Pacientiem, kuriem bija pozitīvs C hepatīta antivielu noteikšanas rezultāts, bet negatīvs C hepatīta vīrusa RNS noteikšanas rezultāts, bija atļauts piedalīties. Piedalīties bija atļauts arī pacientiem ar B hepatīta virsmas antivielām un B hepatīta kodola antivielām bez B hepatīta virsmas antigēna; jānovēro, vai šādiem pacientiem nenotiek B hepatīta vīrusa (BHV) DNS ekspresija. Ja tiek konstatēta BHV DNS, jākonsultējas ar hepatologu, lai noteiktu, vai ir jāpārtrauc ārstēšana.

Vakcinācija

Dati par atbildes reakciju pret vakcināciju ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem baricitinibu, nav pieejami. Dzīvu, novājinātu vakcīnu izmantošana baricitiniba terapijas laikā vai tieši pirms tās nav ieteicama. Pirms tiek uzsākta ārstēšana, tiek rekomendēts visiem pacientiem, īpaši pediatriem pacientiem, veikt vakcināciju saskaņā ar spēkā esošajām vakcinācijas vadlīnijām.

Lipīdi

Ar baricitinibu ārstētiem pediatriem un pieaugušiem pacientiem ziņots par devas atkarīgu lipīdu rādītāju asinīs pieaugumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reaģējot uz statīnu terapiju, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīna pieaugums pieaugušajiem samazinājās līdz pirmsterapijas līmenim. Gan pediatriem, gan pieaugušiem pacientiem lipīdu rādītāji jāvērtē aptuveni 12 nedēļas pēc baricitiniba terapijas uzsākšanas un pēc tam pacienti jāārstē atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskām klīniskām vadlīnijām.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Ziņots, ka ar baricitinibu ārstētajiem pacientiem asinīs ir novērota no baricitiniba devas lieluma atkarīga alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartātamīnotransferāzes (ASAT) aktivitātes palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskos pētījumos ziņots par ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos līdz ≥ 5 un ≥ 10 x virs normas augšējās robežas (NAR). Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos lietošana kombinācijā ar

metotreksātu palielināja aknu transamināžu paaugstināšanās biežumu, salīdzinot ar baricitiniba monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacienta standarta aprūpes laikā novēro ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos un rodas aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz šī diagnoze tiek izslēgta.

Ļaundabīgi audzēji

Imūnmodulējošās zāles var paaugstināt ļaundabīgo audzēju, tajā skaitā limfomu, risku. Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tai skaitā baricitinibu, ir ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitiniba (cita JAK inhibitora) lietošanu 50 gadus veciem un vecākiem reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, pēc tofacitiniba lietošanas tika novērots lielāks ļaundabīgu audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas tipa ādas vēža (*non-melanoma skin cancer* - NMSC) rādītājs, salīdzinot ar audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor* - TNF) inhibitoru lietošanu.

Pacientiem no 65 gadu vecuma, kā arī pacientiem, kuri smēķē vai iepriekš ir ilgstoši smēķējuši, vai kuriem ir citi ļaundabīgu audzēju riska faktori, piemēram, ļaundabīgs audzējs pašlaik vai anamnēzē, baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicams periodiski pārbaudīt ādu.

Venoza trombembolija

Baricitiniba retrospektīvā novērojumu pētījumā reimatoīdā artrīta slimniekiem tika novērots lielāks venozo trombembolijas notikumu (*venous thromboembolic events*, VTE) rādītājs, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar TNF inhibitoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitiniba (cita JAK inhibitora) lietošanu 50 gadus veciem un vecākiem reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, pēc tofacitiniba lietošanas atkarībā no tā devas tika novērots lielāks VTE, tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoru lietošanu.

Pacientiem ar kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Nopietni nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)” un “Ļaundabīgi audzēji”) baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, baricitinibs jālieto piesardzīgi. VTE riska faktori, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, ir VTE anamnēzē, pacienti, kuriem veiktas plašas ķirurģiskas operācijas, imobilizācija, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas lietošana un pārmantoti koagulācijas traucējumi.

Baricitiniba terapijas laikā pacientiem ir nepieciešama periodiska atkārtota izmeklēšana VTE riska izmaiņu novērtēšanai.

Pacienti, kuriem ir VTE pazīmes un simptomi, nekavējoties jāizmeklē, un, ja ir aizdomas par VTE, baricitiniba lietošana nekavējoties jāpārtrauc neatkarīgi no tā devas vai indikācijas.

Nopietni nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)

Baricitiniba retrospektīvā novērojumu pētījumā reimatoīdā artrīta slimniekiem tika novērots lielāks MACE rādītājs, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar TNF inhibitoriem.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitiniba (cita JAK inhibitora) lietošanu 50 gadus veciem un vecākiem reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, pēc tofacitiniba lietošanas tika novērotis lielāks MACE, kas definēti kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoru lietošanu.

Tādēļ pacientiem vecumā no 65 gadiem, kā arī pacientiem, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši, vai kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori, baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Laboratoriskā uzraudzība

1. tabula. Laboratoriskie rādītāji un norādījumi par uzraudzību

Laboratoriskais rādītājs	Rīcība	Norādījumi par uzraudzību
Lipīdu parametri	Pacienti jāārstē atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskām klīniskām vadlīnijām	12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskajām klīniskajām vadlīnijām
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja ANS ir $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, un to drīkst atsākt, kad ANS atkal kļūst lielāks par šo vērtību	Pirms ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši pacientu aprūpes standartam
Absolūtais limfocītu skaits (ALS)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja ALS ir $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l, un to drīkst atsākt, kad ALS atkal kļūst lielāks par šo vērtību	
Hemoglobīns (Hb)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja Hb ir < 8 g/dl, un to drīkst atsākt, ja Hb līmenis atkal kļūst augstāks par šo vērtību	
Aknu transamināzes	Ja ir aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc	

Imūnsupresīvas zāles

Kombinācija ar bioloģiskām SMPRZ, bioloģiskiem imūnmodulatoriem vai citiem *Janus* kināzes (JAK) inhibitoriem nav ieteicama, jo nevar izslēgt papildinošas imūnsupresijas risku.

Reimatoīdā artrīta un juvenīlā idiopātiskā artrīta gadījumā informācija par baricitiniba lietošanu kopā ar spēcīgām imūnsupresīvām zālēm (piemēram, azatiopriņu, takrolīmu, ciklosporīnu), izņemot metotreksātu, ir ierobežota. Lietojot šādas kombinācijas, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā kombinācija ar ciklosporīnu vai citiem spēcīgiem imūnsupresantiem nav pētīta un nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas periodā aprakstīti ar baricitiniba lietošanu saistīti paaugstinātas jutības gadījumi. Ja rodas nopietna alerģiska vai anafilaktiska reakcija, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

Divertikulīts

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda avotos ziņots par divertikulīta un gastrointestinālas perforācijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Baricitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar divertikulozi un īt īpaši pacientiem, kuri ilgstoši vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar zālēm, kas saistītas ar paaugstinātu divertikulīta risku: nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, kortikosteroīdiem un opioīdiem. Pacienti, kuriem parādās jaunas ar vēdera dobumu saistītas pazīmes un simptomi, nekavējoties ir jāizvērtē, lai varētu agrīni konstatēt divertikulītu vai gastrointestinālu perforāciju.

Hipoglikēmija pacientiem, kurus ārstē pret diabētu

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc JAK inhibitoru, tostarp baricitiniba, lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri saņem zāles cukura diabēta ārstēšanai. Hipoglikēmijas gadījumā var būt nepieciešama pretdiabēta zāļu devas pielāgošana.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrija benzoāts

Šīs zāles satur 2,09 mg nātrija benzoāta katrā ml.

Sorbīts

Šīs zāles satur 105 mg sorbīta katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst dot šīs zāles.

Benzilspirts

Šīs zāles satur 0,24 mg benzilspirta katrā ml. Sakarā ar uzkrāšanos maziem bērniem risks ir paaugstināts.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Imūnsupresīvas zāles

Kombinācijas ar bioloģiskām SMPRZ, bioloģiskiem imūnmodulatoriem vai citiem JAK inhibitoriem nav pētītas. Reimatoīdā artrīta un juvenīlā idiopātiskā artrīta gadījumā baricitiniba lietošana kopā ar spēcīgām imūnsupresīvām zālēm, piemēram, azatiopriņu, takrolimu vai ciklosporīnu, klīniskajos pētījumos bija ierobežota un nevar izslēgt papildinošas imūnsupresijas risku. Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā kombinācija ar ciklosporīnu vai citiem spēcīgiem imūnsupresantiem nav pētīta un nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu iespējamā ietekme uz baricitiniba farmakokinētiku

Transportproteīni

In vitro baricitinibs ir organisko anjonu transportproteīnu (OAT)3, P-glikoproteīna (Pgp), krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) un vairāku zāļu un toksisko vielu izvadītājproteīna (MATE)2-K substrāts. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā probenecīda (OAT3 inhibitora ar spēcīgu inhibējošu iedarbību) lietošana izraisīja $AUC_{(0-\infty)}$ palielināšanos aptuveni 2 reizes bez baricitiniba t_{max} vai C_{max} pārmaiņām. Līdz ar to pacientiem, kuri lieto OAT3 inhibitorus ar spēcīgu inhibējošu iedarbību, piemēram, probenecīdu, baricitiniba ieteicamā deva jāsamazina uz pusi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskās farmakoloģijas pētījums ar OAT3 inhibitoriem ar vājāku inhibējošu iedarbību nav veikts. Priekšzāles leflunomīds strauji pārveidojas par teriflunomīdu, kas ir vājš OAT3 inhibitors un tādēļ var izraisīt baricitiniba kopējās iedarbības palielināšanos. Tā kā specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti, lietojot leflunomīdu vai teriflunomīdu vienlaicīgi ar baricitinibu, jāievēro piesardzība. OAT3 inhibitoru ibuprofēna un diklofenaka vienlaicīga lietošana var izraisīt baricitiniba kopējās iedarbības palielināšanos, tomēr to OAT3 inhibējošā ietekme ir mazāka nekā probenecīdam un tādēļ klīniski nozīmīga mijiedarbība nav gaidāma. Lietojot baricitinibu vienlaicīgi ar ciklosporīnu (Pgp/BCRP inhibitoru) vai metotreksātu (vairāku transportproteīnu, tai skaitā OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 un MRP4 substrātu), klīniski nozīmīga ietekme uz baricitiniba kopējo iedarbību netika konstatēta.

Citohroma P450 enzīmi

In vitro baricitinibs ir citohroma P450 enzīma (CYP)3A4 substrāts, lai gan mazāk nekā 10 % devas tiek metabolizēti oksidācijas veidā. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, lietojot baricitinibu vienlaicīgi ar ketokonazolu (spēcīgu CYP3A inhibitoru), klīniski nozīmīga ietekme uz baricitiniba farmakokinētiku (FK) neradās. Baricitiniba lietošana vienlaicīgi ar flukonazolu (vidēji spēcīgu CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 inhibitoru) vai rifampicīnu (spēcīgu CYP3A induktoru) neizraisīja klīniski nozīmīgas baricitiniba kopējās iedarbības pārmaiņas.

Kuņģa pH ietekmējoši līdzekļi

Kuņģa pH paaugstināšanās omeprazola lietošanas gadījumā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz baricitiniba iedarbību.

Baricitiniba iespējamā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Transportproteīni

In vitro baricitinibs nav OAT1, OAT2, OAT3, organisko katjonu transportproteīnu (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 un MATE2-K inhibitors klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Baricitinibs varētu būt klīniski nozīmīgs OCT1 inhibitors, tomēr pašlaik nav zināmi selektīvi OCT1 substrāti, kuriem būtu sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējo iedarbību, lietojot baricitinibu vienlaicīgi ar digoksīnu (Pgp substrātu) vai metotreksātu (vairāku transportproteīnu substrātu).

Citohroma P450 enzīmi

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos baricitiniba lietošana vienlaicīgi ar CYP3A substrātiem simvastatīnu, etinilestradiolu vai levonorgestrelu neizraisīja klīniski nozīmīgas šo zāļu FK pārmaiņas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pierādīts, ka JAK/STAT ceļš ir iesaistīts šūnu adhēzijas un polaritātes nodrošināšanā, kas var ietekmēt agrīno embrija attīstību. Atbilstošu datu par baricitiniba lietošanu grūtniecēm nav. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Baricitinibs bija teratogēnisks

žurkām un trušiem. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina, ka, lietojot lielākās devās, baricitinibam var būt nelabvēlīga ietekme uz kaulu veidošanos *in utero*.

Baricitinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Reproductīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcija. Ja pacientei iestājas grūtniecība baricitiniba lietošanas laikā, vecāki jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai baricitinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģiskie dati liecina par baricitiniba izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt, un baricitinibu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju jāpieņem, izvērtējot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina, ka ārstēšana ar baricitinibu var samazināt mātišu fertilitāti terapijas laikā, bet tēviņu spermatogēnēzi tā neietekmē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Baricitinibs neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radās, lietojot baricitinibu, bija paaugstināts ZBL holesterīna līmenis (26,0 %), augšējo elpceļu infekcijas (16,9 %), galvassāpes (5,2 %), *herpes simplex* infekcija (3,2 %) un urīnceļu infekcijas (2,9 %). Nopietna pneimonija (0,2 %) un nopietna jostas roze (0,2 %) pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija retāk sastopama blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Biežuma klasifikācija: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). 2. tabulā norādītais biežums pamatots ar integrētiem datiem, kas iegūti reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos par pieaugušajiem un/vai pēcreģistrācijas novērošanā, ja nav norādīts citādi; ja starp indikācijām novērotas atšķirības, tas norādīts zemteksta piezīmēs zem tabulas. Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Pneimonijs ^d Jostas roze ^b Urīnceļu infekcijas Gastroenterīts <i>Herpes simplex</i> Folikulīts ^g	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitoze >600 x 10 ⁹ šūnas/l ^{a,d}	Neitropēnija <1 x 10 ⁹ šūnas/l ^a
Imūnās sistēmas traucējumi			Sejas pietūkums, nātrene
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija ^a		Hipertrigliceridēmija ^a
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Dziļo vēnu tromboze ^b
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Plaušu embolija ^f
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Vēdersāpes ^d Slikta dūša ^d	Divertikulīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥3 x NAR ^{a,d}	ASAT līmeņa paaugstināšanās ≥3 x NAR ^{a,c}
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Akne ^c	
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis ≥5 x NAR ^{a,c}	Palielināta ķermeņa masa

^a Ietver laboratoriskas uzraudzības laikā konstatētās pārmaiņas (skat. tekstu turpmāk).

^b Jostas rozes un dziļo vēnu trombozes biežums ir noteikts, pamatojoties uz reimatoīdā artrīta klīniskajiem pētījumiem.

^c Akne un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis > 5 x NAR reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos bija retāk sastopamas blakusparādības.

^d Slikta dūša un ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥3 x NAR atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos bija retāk sastopamas blakusparādības. Plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos vēdersāpes bija retāk sastopama blakusparādība. Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos pneimonijs un trombocitoze > 600 x 10⁹ šūnas/l bija retāk sastopamas blakusparādības.

^e Plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos ASAT līmenis ≥ 3 x NAR bija bieži sastopama blakusparādība.

^f Plaušu embolijas biežums ir noteikts reimatoīdā artrīta un atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos.

^g Plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos tika novērota folikulīta rašanās. Parasti tas bija lokalizēts galvas matainajā daļā un saistīts ar matu ataugšanu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos iepriekš neārstētiem pacientiem 52 nedēļu laikā sliktas dūšas biežums metotreksāta un baricitiniba kombinācijas lietošanas gadījumā bija lielāks (9,3 %), nekā lietojot tikai metotreksātu (6,2 %) vai tikai baricitinibu (4,4 %). Integrētajos reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīnisko pētījumu datos slikta dūša visbiežāk radās pirmo 2 terapijas nedēļu laikā.

Vēdersāpju gadījumi parasti bija viegli, pārejoši un nebija saistīti ar infekcijām vai kuņģa-zarnu trakta iekaisumu, un to dēļ zāļu lietošana nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Integrētajos reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīnisko pētījumu datos lielākā daļa infekciju bija vieglas vai vidēji smagas. Pētījumos, kuros bija abu devu grupas, 4 mg devas, 2 mg devas un placebo grupā infekcijas radās attiecīgi 31,0 %, 25,7 % un 26,7 % pacientu. Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos baricitiniba un metotreksāta kombinēta terapija bija saistīta ar lielāku infekciju sastopamību nekā baricitiniba monoterapija. Jostas roze bija bieži sastopama reimatoīdā artrīta, ļoti reti sastopama atopiskā dermatīta un retāk sastopama plankumainās plikgalvības gadījumā. Atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos baricitiniba lietotājiem bija mazāk ādas infekciju, kuras vajadzēja ārstēt ar antibiotikām, nekā placebo lietotājiem.

Nopietnu infekciju sastopamība baricitiniba lietotājiem bija tāda pati, kā placebo lietotājiem. Nopietnu infekciju sastopamība ilglaicīgas lietošanas gadījumā bija stabila. Kopējā nopietnu infekciju sastopamība klīnisko pētījumu programmā bija 3,2 gadījumi uz 100 pacientgadiem reimatoīdā artrīta, 2,1 gadījums uz 100 pacientgadiem atopiskā dermatīta un 0,8 gadījumi uz 100 pacientgadiem plankumainās plikgalvības gadījumā. Nopietna pneimonija un nopietna josta roze pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija retāk sastopamas blakusparādības.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Tika ziņots par no zāļu devas lieluma atkarīgu ALAT un ASAT aktivitātes palielināšanos asinīs, kas novērota pētījumos pēc 16. nedēļas. Vidējās ALAT/ASAT paaugstinātās vērtības laika gaitā saglabājās stabilas. Vairums aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ epizožu bija asimptomātiskas un pārejošas.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu baricitiniba lietošana kombinācijā ar potenciāli hepatotoksiskām zālēm, piemēram, metotreksātu, šādu paaugstināšanos izraisīja biežāk.

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās

Integrētajos datos, kas iegūti reimatoīdā artrīta, atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos baricitiniba lietošana bija saistīta ar no devas atkarīgu lipīdu rādītāju, tai skaitā kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīna līmeņa, paaugstināšanos. ZBL/ABL attiecība nemainījās. Paaugstināšanos novēroja 12. nedēļā, un turpmāk tā stabilizējās pie lielākas vērtības nekā sākotnēji, tai skaitā reimatoīdā artrīta pētījuma ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā. Vidējais kopējais un ZBL holesterīna līmenis pacientiem ar atopisko dermatītu un plankumaino plikgalvību paaugstinājās līdz 52. nedēļai. Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos baricitiniba terapija bija saistīta ar no devas atkarīgu triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos. Triglicerīdu līmenis atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības klīniskajos pētījumos nepaaugstinājās.

Reaģējot uz statīnu terapiju, ZBL holesterīna līmeņa pieaugums samazinājās līdz pirmsterapijas līmenim.

Kreatīna fosfokināze (KFK)

Baricitiniba terapija bija saistīta ar no devas atkarīgu KFK līmeņa paaugstināšanos. Vidējā KFK vērtība 4. nedēļā bija paaugstināta, un pēc tam tā saglabājās lielāka nekā sākotnēji. Abās indikācijās

vairums KFK līmeņa paaugstināšanās $> 5 \times \text{NAR}$ gadījumu bija īslaicīgi un to dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Klīniskajos pētījumos apstiprinātu rabdomiolīzes gadījumu nebija.

Neitropēnija

Vidējais neitrofilo leikocītu skaits samazinājās pēc 4 nedēļām un laika gaitā saglabājās zemāks, nekā sākumā. Pārliecinošas saistības starp neitropēniju un būtisku infekciju rašanos nav. Tomēr klīniskos pētījumos, reaģējot uz ANS skaita samazināšanos $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, ārstēšanu pārtrauca.

Trombocitoze

Tika novērota no devas atkarīga vidējā trombocītu skaita palielināšanās, un to skaits laika gaitā stabilizējās pie lielākas vērtības nekā sākotnēji.

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātiskais artrīts

Kopumā 220 pacienti vecumā no 2 līdz mazāk par 18 gadiem bija pakļauti jebkuras baricitiniba devas iedarbībai juvenilā idiopātiskā artrīta klīnisko pētījumu programmā, kas atbilst 326 pacientgadiem ilgai iedarbībai.

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar baricitinibu placebo kontrolēta, dubultmaskēta, randomizēta juvenilā idiopātiskā artrīta klīniskā pētījuma terapijas pārtraukšanas periodā ($n = 82$), ļoti bieži bija galvassāpes (11 %), bieži bija neitropēnija < 1000 šūnas/mm³ (2,4 % jeb vienam pacientam) un bieži bija plaušu embolija (1,2 % jeb vienam pacientam).

Atopiskais dermatīts bērniem

Drošuma novērtējums par bērniem un pusaudžiem ir balstīts uz drošuma datiem no 3. fāzes klīniskā pētījuma BREEZE-AD-PEDS, kurā 466 pacienti vecumā no 2 līdz 18 gadiem saņēma jebkuru baricitiniba devu. Drošuma profils šiem pacientiem kopumā bija līdzīgs drošumam, kāds novērots pieaugušo populācijā. Neitropēnija ($< 1 \times 10^9$ šūnas/l) bērniem radās biežāk (1,7 %) nekā pieaugušo populācijā.

Plankumainā plikgalvība pusaudžiem

Trešās fāzes pētījumā BRAVE-AA-PEDS kādu baricitiniba devu saņēma pavisam 245 pacienti vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. No tiem 85 pacienti ar placebo kontrolētajā periodā tika ārstēti ar 4 mg. Kopumā drošuma profils pusaudžu vecuma pacientiem līdzinājās pieaugušo populācijā novērotajam drošuma profilam. Akne (10,6 %) un neitropēnija (3,6 %) ($< 1 \times 10^9$ šūnas/l) bija biežāk nekā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos bez devu ierobežojošas toksicitātes pieaugušiem pacientiem ir lietotas vienreizējas līdz 40 mg lielas devas un vairākas devas līdz 20 mg dienā 10 dienas. Specifisku toksicitāti nekonstatēja. Farmakokinētikas dati, kas iegūti, vienreizēju 40 mg devu lietojot veseliem brīvprātīgajiem, liecina, ka paredzams, ka vairāk nekā 90 % lietotās devas izdalīsies 24 stundu laikā.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi. Pacienti, kuriem rodas nevēlamas blakusparādības, jāsaņem atbilstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, Janus kināzes (JAK) inhibitori, ATĶ kods: L04AF02

Darbības mehānisms

Baricitinibs ir selektīvs un atgriezenisks *Janus* kināzes (JAK)1 un JAK2 inhibitors. Izolētu enzīmu testos baricitinibs nomāca JAK1, JAK2, tirozīnkināzes 2 un JAK3 aktivitāti ar IC₅₀ attiecīgi 5,9, 5,7, 53 un > 400 nM.

Janus kināzes (JAK) ir enzīmi, kas pārvada intracelulāros signālus no šūnas virsmas receptoriem vairākiem asinsrades, iekaisuma un imūnos procesos iesaistītiem citokīniem un augšanas faktoriem. Intracelulārajā signālceļā JAK fosforilē un aktivizē signālu pārvadītājus un transkripcijas aktivatorus (STAT), kuri aktivizē gēna ekspresiju šūnā. Baricitinibs modulē šos signālceļus, daļēji inhibējot JAK1 un JAK2 enzimatisko aktivitāti, tādējādi mazinot STAT fosforilēšanos un aktivāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

IL-6 inducētās STAT3 fosforilēšanas inhibīcija

Baricitiniba lietošana veselu pētāmo personu asinīs uzrādīja no devas atkarīgu IL-6 inducētā STAT3 fosforilēšanās inhibīciju, ar maksimālo inhibīciju novērotu 2 stundas pēc devas lietošanas, kura 24 stundu laikā atjaunojās gandrīz līdz sākotnējam līmenim.

Imūnglobulīni

IgG, IgM un IgA vidējās vērtības serumā samazinājās 12 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un saglabājās stabilas pie zemākas vērtības nekā sākotnēji vismaz 104 nedēļas. Lielākajai daļai pacientu imūnglobulīnu pārmaiņas atbilda normālam atsauces diapazonam.

Limfocīti

Vidējais absolūtais limfocītu skaits palielinājās 1 nedēļu pēc terapijas uzsākšanas un atjaunojās sākotnējā līmenī līdz 24. nedēļai, bet pēc tam saglabājās stabils vismaz 104 nedēļas. Lielākajai daļai pacientu limfocītu skaita pārmaiņas atbilda normālam atsauces diapazonam.

C reaktīvais olbaltums

Pacienti ar reimatoīdo artrītu C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeņa pazemināšanos serumā novēroja jau 1 nedēļu pēc terapijas uzsākšanas un tāds tas saglabājās visu zāļu lietošanas laiku.

Kreatinīns

Klīniskajos pētījumos pēc divām ārstēšanas nedēļām baricitinibs izraisīja kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos vidēji par 3,8 μmol/l, un tas saglabājās stabils turpmāk. Tas var būt saistīts ar baricitiniba izraisīto kreatinīna sekrēcijas inhibīciju nieru kanāliņos. Līdz ar to, izmantojot kreatinīna līmeni serumā, aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums var būt nedaudz samazināts bez reālas nieru darbības pavājināšanās vai ar nierēm saistītu nevēlamu blakusparādību rašanās. Pacienti ar plankumaino plikgalvību kreatinīna vidējā koncentrācija serumā turpināja paaugstināties līdz 52. nedēļai. Atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā baricitinibs 4. nedēļā bija saistīts ar C cistatīna (ko arī izmanto glomerulārā filtrācijas ātruma aprēķināšanai) līmeņa pazemināšanos, un turpmāk tā pazemināšanos vairs nekonstatēja.

In vitro ādas modeļi

Ar iekaisumu veicinošiem citokīniem (t.i., IL-4, IL-13, IL-31) apstrādātā cilvēka ādas modelī *in vitro* baricitinibs epidermas keratinocītos samazināja pSTAT3 ekspresiju un pastiprināja filagrīna, proteīna, kas piedalās ādas barjerfunkcijas nodrošināšanā un atopiskā dermatīta patogēnēzē, ekspresiju.

Vakcīnu pētījums

Baricitiniba ietekme uz nedzīvo vakcīnu izraisīto humorālo atbildi tika izvērtēta 106 reimatoīdā artrīta pacientiem ar stabilu baricitiniba 2 vai 4 mg terapiju, kas saņēma inaktivētu pneimokoku vai stingumkrampju vakcīnu. Lielākā daļa šo pacientu (n = 94) vienlaicīgi tika ārstēti arī ar metotreksātu. Kopējā populācijā pneimokoku vakcīna izraisīja apmierinošu IgG imūno atbildi 68 % (95 % TI: 58,4 %, 76,2 %) pacientu. 43,1 % (95 % TI: 34 %, 52,8 %) pacientu tika sasniegta apmierinoša IgG imūnā atbilde uz stingumkrampju vakcīnu.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Vienreiz dienā lietota baricitiniba efektivitāti un drošumu vērtēja četros 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas diagnosticēts atbilstoši ACR/EULAR 2010 kritērijiem (3. tabula). Pētījuma sākumā bija jābūt vismaz 6 jutīgām un 6 pietūkušām locītavām. Visi pacienti, kuri pabeidza šos pētījumus, bija piemēroti iekļaušanai pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā, saņemot papildu terapiju vēl līdz 7 gadiem.

3. tabula. Klīnisko pētījumu kopsavilkums

Pētījuma nosaukums (Ilgums)	Populācija (Skaits)	Terapijas grupas	Galveno iznākumu raksturlielumu apkopojums
RA-BEGIN (52 nedēļas)	Ar MTX iepriekš neārstēti pacienti ¹ (584)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā + MTX • MTX	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 24. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Radiogrāfiska progresēšana (<i>mTSS</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>)
RA-BEAM (52 nedēļas)	PNAR pret MTX ² (1305)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Adalimumabs 40 mg s.c. reizi 2 nedēļās • Placebo Visi pacienti saņēma MTX fona terapiju	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 12. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Radiogrāfiska progresēšana (<i>mTSS</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>) • Locītavu rīta stīvums
RA-BUILD (24 nedēļas)	PNAR pret cSMPRZ ³ (684)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Baricitinibs 2 mg vienreiz dienā • Placebo Lietojot fonā cSMPRZ⁵, ja iekļaušanas brīdī pētījumā pacients stabili lieto cSMPRZ	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 12. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>) • Radiogrāfiska progresēšana (<i>mTSS</i>) • Locītavu rīta stīvums
RA-BEACON (24 nedēļas)	PNAR pret TNF ⁴ (527)	• Baricitinibs 4 mg vienreiz dienā • Baricitinibs 2 mg vienreiz dienā • Placebo Lietojot fonā cSMPRZ⁵	• Primārais mērķa kritērijs: <i>ACR20</i> 12. nedēļā • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • Zema slimības aktivitāte un remisija (<i>SDAI</i>)

Saīsinājumi: PNAR = pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju; s.c. = zemādā; ACR = Amerikas Reimatoloģijas koledža (*American College of Rheumatology*); *SDAI* = vienkāršots slimības aktivitātes indekss (*Simplified Disease Activity Index*); *HAQ-DI* = Veselības novērtēšanas anketa/Darba nespējas indekss (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*); *mTSS* = modificēts kopējais *Sharp* vērtējums (*modified Total Sharp Score*).

¹ Pacienti, kuri saņēmuši mazāk nekā 3 metotreksāta (MTX) devas; neārstēti ar citām tradicionālām vai bioloģiskām SMPRZ.

² Pacienti, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret MTX (+/- citām cSMPRZ); ar bioloģiskiem līdzekļiem iepriekš neārstēti.

³ Pacienti, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ≥ 1 cSMPRZ vai to nepanesamība; ar bioloģiskiem līdzekļiem neārstēti.

⁴ Pacienti, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ≥ 1 bSMPRZ vai to nepanesamība; tai skaitā vismaz vienu TNF inhibitoru.

⁵ Visbiežāk vienlaicīgi lietotās cSMPRZ bija MTX, hidroksihlorohīns, leflunomīds un sulfasalazīns.

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 4 mg baricitinibu vienreiz dienā ārstētiem pacientiem pēc 12 nedēļām bija statistiski ticami lielāka *ACR20*, *ACR50* un *ACR70* atbildes reakcija nekā placebo, metotreksāta (MTX) vai adalimumaba lietošanas gadījumā (4. tabula). Laiks līdz iedarbības sākumam visiem rādītājiem bija neliels, jau 1. nedēļā novērojot nozīmīgi izteiktākas atbildes reakcijas. Novēroja ilgstošu, noturīgu atbildes reakciju, *ACR20/50/70* atbildes reakcijas saglabājās vismaz 2 gadus, tai skaitā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā.

Ārstēšanai lietojot tikai 4 mg baricitiniba vai to kombinācijā ar cSMPRZ, nozīmīgi uzlabojās visas atsevišķās ACR komponentes, tai skaitā jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, pacienta un ārsta vispārējais vērtējums, *HAQ-DI*, sāpju vērtējums un CRO, salīdzinot ar placebo, MTX vai adalimumabu. Apakšgrupās, kas definētas pēc kombinācijā ar baricitinibu vienlaicīgi lietoto SMPRZ veida, nozīmīgas efektivitātes un drošuma atšķirības nekonstatēja.

Remisija un zema slimības aktivitāte

Remisiju ($SDAI \leq 3.3$ un $CDAI \leq 2.8$) vai zemu slimības aktivitāti vai remisiju (DAS28-ESR vai DAS28-hsCRP ≤ 3.2 un DAS28-ESR vai DAS28-hsCRP < 2.6) 12. un 24. nedēļā sasniedza statistiski ticami vairāk ar 4 mg baricitiniba nekā ar placebo vai MTX ārstēto pacientu (4. tabula).

Lielākus remisijas rādītājus salīdzinājumā ar placebo novēroja jau 4. nedēļā. Remisija un zema slimības aktivitāte saglabājās vismaz 2 gadus. Ilgstoša (līdz 6 gadus) pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā iegūtie dati liecina par noturīgiem zemas slimības aktivitātes/remisijas rādītājiem.

4. tabula. Atbildes reakcija, remisija un fiziskās funkcijas

Pētījums	RA-BEGIN Ar MTX iepriekš neārstēti pacienti			RA-BEAM PNAR pret MTX			RA-BUILD PNAR pret cSMPRZ			RA-BEACON PNAR pret TNF		
Terapijas grupa	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg reizi 2 nedēļās	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
12. nedēļa	59%	79%***	77%***	40%	70%***	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
24. nedēļa	62%	77%**	78%***	37%	74%***	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
52. nedēļa	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
ACR50:												
12. nedēļa	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
24. nedēļa	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
52. nedēļa	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
ACR70:												
12. nedēļa	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
24. nedēļa	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
52. nedēļa	25%	42%***	46%***		37%	31%						
DAS28-hsCRP ≤ 3.2:												
12. nedēļa	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
24. nedēļa	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
52. nedēļa	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
SDAI ≤ 3.3:												
12. nedēļa	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
24. nedēļa	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
52. nedēļa	13%	25%**	30%***		23%	18%						
CDAI ≤ 2.8:												
12. nedēļa	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
24. nedēļa	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
52. nedēļa	16%	25%*	28%**		22%	18%						

HAQ-DI minimālā kliniski nozīmīgā atšķirība (HAQ-DI rādītāja samazināšanās par ≥ 0,30):												
12. nedēļa	60%	81% ^{***}	77% ^{***}	46%	68% ^{***}	64% ^{***}	44%	60% ^{***}	56% ^{**}	35%	48% [*]	54% ^{***}
24. nedēļa	66%	77% [*]	74%	37%	67% ^{***†}	60% ^{***}	37%	58% ^{***}	55% ^{***}	24%	41% ^{***}	44% ^{***}
52. nedēļa	53%	65% [*]	67% ^{**}		61%	55%						

Piebilde: pacientu ar atbildes reakciju īpatsvars katrā laika punktā, pamatojoties uz sākotnēji ārstēšanai randomizēto pacientu skaitu (N). Pacientus, kuri pārtrauca zāļu lietošanu vai saņēma glābšanas terapiju, turpmāk uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas.

Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; BARI = baricitinibs; PNAR = pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju; MTX = metotreksāts; PBO = Placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ salīdzinājumā ar placebo (salīdzinājumā ar MTX RA-BEGIN pētījumā)

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ salīdzinājumā ar adalimumabu

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

Baricitiniba ietekmi uz strukturālā locītavu bojājuma progresēšanu radiogrāfiski vērtēja RA-BEGIN, RA-BEAM un RA-BUILD pētījumos un novērtēja, izmantojot modificēto kopējo *Sharp* rādītāju (*mTSS*) un tā komponentes – erozijas un locītavu spraugas sašaurināšanās vērtējumu.

Ārstēšana ar 4 mg baricitiniba izraisīja statistiski ticamu locītavu strukturālā bojājuma progresēšanas inhibīciju (5. tabula). Erozijas un locītavu spraugas sašaurināšanās vērtējuma analīze atbilda vispārējam vērtējumam. Pacientu ar radiogrāfisku slimības progresēšanu (*mTSS* pārmaiņa ≤ 0) īpatsvars 24. un 52. nedēļā baricitiniba 4 mg lietošanas gadījumā bija nozīmīgi lielāks nekā placebo lietošanas gadījumā.

5. tabula. Radiogrāfiskās izmaiņas

Pētījums	RA-BEGIN Ar MTX iepriekš neārstēti pacienti			RA-BEAM PNAR pret MTX			RA-BUILD PNAR pret cSMPRZ		
Terapijas grupa	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg reizi divās nedēļās	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modificēts kopējais <i>Sharp</i> vērtējums; vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli:									
24. nedēļa	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. nedēļa	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Pacientu bez radiogrāfiskas progresēšanas īpatsvars^b:									
24. nedēļa	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
52. nedēļa	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; BARI = baricitinibs; PNAR = pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju;

MTX = metotreksāts; PBO = Placebo.

^a Placebo dati 52. nedēļā, kas iegūti, izmantojot lineāru ekstrapolāciju.

^b Neprogresēšana definēta kā *mTSS* izmaiņa par ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ salīdzinājumā ar placebo (salīdzinājumā ar MTX RA-BEGIN pētījumā).

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie iznākumi

Ārstēšana ar 4 mg baricitiniba monoterapijā vai kombinācijā ar cSMPRZ izraisīja fizisko funkciju nozīmīgu uzlabošanos (HAQ-DI) un sāpju nozīmīgu mazināšanos (vizuālo analoģu skala: 0-100) salīdzinājumā ar visiem salīdzināšanai izmantotiem līdzekļiem (placebo, MTX, adalimumabu). Uzlabošanos konstatēja jau 1. nedēļā, un RA-BEGIN un RA-BEAM pētījumos tā saglabājās līdz 52 nedēļām ilgi.

Vērtēšanai izmantojot pacientu katru dienu aizpildītās elektroniskās dienasgrāmatas, RA-BEAM un RA-BUILD pētījumos ārstēšana ar 4 mg baricitiniba izraisīja locītavu rīta stīvuma vidējā ilguma un smaguma nozīmīgu samazināšanos, salīdzinot ar placebo vai adalimumabu.

Visos pētījumos ar baricitinibu ārstētie pacienti ziņoja par pacienta vērtētās dzīves kvalitātes uzlabošanos atbilstoši *Short Form (36) Health Survey (SF-36)* fiziskās komponentes vērtējumam un par nespēka mazināšanos, kas vērtēts, izmantojot *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F)*.

4 mg baricitiniba salīdzinājumā ar 2 mg

Efektivitātes atšķirības starp 4 mg un 2 mg devām visizteiktākās bija pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju (PNAR) pret bSMRPZ (RA-BEACON), kurā 4 mg baricitiniba salīdzinot ar placebo, 24. nedēļā konstatēja statistiski ticamu ACR komponentu pietūkšo locītavu skaita, jutīgo locītavu skaita un EGĀ uzlabošanos, bet salīdzinot 2 mg baricitiniba ar placebo, šādu uzlabošanos nekonstatēja. Gan RA-BEACON, gan RA-BUILD pētījumā 4 mg devas grupās iedarbība sākās ātrāk un ietekme bija kopumā lielāka nekā 2 mg grupās.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā pacientus no RA-BEAM, RA-BUILD un RA-BEACON pētījumiem, kuri sasniedza stabilu zemu slimības aktivitāti vai remisiju ($CDAI \leq 10$) pēc vismaz 15 mēnešus ilgas ārstēšanas ar 4 mg baricitiniba vienreiz dienā, dubultmaskētā veidā atkārtoti attiecībā 1:1 randomizēja ārstēšanas turpināšanai ar 4 mg vienreiz dienā vai devas samazināšanai līdz 2 mg vienreiz dienā. Pamatojoties uz *CDAI* vērtējumu, lielākajai daļai pacientu saglabājās zema slimības aktivitāte vai remisija:

- 12. nedēļā: 451/498 (91 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 405/498 (81 %), kam deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$);
- 24. nedēļā: 434/498 (87 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 372/498 (75 %), kam deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$);
- 48. nedēļā: 400/498 (80 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 343/498 (69 %), kam deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$).
- 96. nedēļā: 347/494 (70 %) turpināja lietot 4 mg salīdzinājumā ar 297/496 (60 %), kuriem deva samazināta līdz 2 mg ($p \leq 0,001$).

Lielākā daļa pacientu, kuri pēc devas samazināšanas zaudēja zemas slimības aktivitātes vai remisijas statusu, varēja atjaunot kontroli pār slimību, atsākot 4 mg devas lietošanu.

Atopiskais dermatīts pieaugušajiem

Baricitiniba efektivitāti un drošumu monoterapijā vai kombinācijā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem (LKS) vērtēja trīs randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos, 16 nedēļas ilgos 3. fāzes pētījumos (BREEZE-AD1, -AD2 un -AD7). Pētījumos piedalījās 1568 pacienti ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kas tika definēts kā Pētnieka vispārējais vērtējums (*IGA; Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 , Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indeksa (*EASI; Eczema Area and Severity Index*) vērtība ≥ 16 un skartā ķermeņa virsmas laukuma ($\%TBSA$) apmērs $\geq 10\%$. Dalībai pētījumā bija piemēroti par 18 gadiem vecāki pacienti, kuriem iepriekš nebija pietiekama atbildes reakcija pret lokāli lietojamām zālēm vai bija to nepanesamība. Pacienti drīkstēja saņemt glābšanas (lokāli vai sistēmiski lietojamu) terapiju, un tās gadījumā viņus atzina par pacientiem bez atbildes reakcijas. BREEZE-AD7 pētījuma sākumā visi pacienti vienlaicīgi saņēma ārstēšanu ar lokāli lietojamajiem kortikosteroīdiem un pacienti drīkstēja lietot lokāli lietojamus kalcineirīna inhibitorus. Visi pacienti, kuri pabeidza dalību šajos pētījumos, bija piemēroti iekļaušanai pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā (BREEZE AD-3), lai turpinātu šo zāļu lietošanu vēl ne ilgāk kā 4 gadus.

Randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā BREEZE-AD4 baricitiniba efektivitāte kombinācijā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem tika vērtēta pacientiem ar vidēji

smagu vai smagu atopisko dermatītu, kuriem perorāla ciklosporīna terapija bija bijusi neveiksmīga, bija tās nepanesamība vai kontrindikācijas tās lietošanai.

Sākotnējais raksturojums

Ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 un -AD4) visās terapijas grupās 37 % dalībnieku bija sievietes, 64 % dalībnieku bija baltādainie, 31 % bija aziāti un 0,6 % bija melnādainie un vidējais vecums bija 35,6 gadi. Šajos pētījumos 42 - 51 % pacientu sākotnējā IGA indeksa vērtība bija 4 (smags atopiskais dermatīts) un 54 - 79 % pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju atopiskā dermatīta ārstēšanai. Sākotnējā EASI indeksa vidējā vērtība bija no 29,6 līdz 33,5, sākotnējais reizi nedēļā noteiktais vidējais vērtējums niezes skaitliskā vērtējuma skalā (NRS; Numerical Rating Scale) bija no 6,5 līdz 7,1, sākotnējā Dermatoloģijā lietotā dzīves kvalitātes indeksa (DLQI; Dermatology Life Quality Index) vidējā vērtība bija no 13,6 līdz 14,9 un sākotnējā vidējā vērtība Hospitālajā trauksmes un depresijas skalas (HADS; Hospital Anxiety and Depression Scale) Kopējā vērtējumā bija no 10,9 līdz 12,1.

Klīniskā atbildes reakcija

16 nedēļas ilgi pētījumi par monoterapiju (BREEZE-AD1, -AD2) un kombināciju ar LKS (BREEZE-AD7)

Laikā līdz 16. nedēļai IGA 0 vai 1 atbildes reakcija, EASI 75 vai uzlabošanās par ≥ 4 punktiem Niezes NRS 4 mg baricitiniba grupā bija sasniegta nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā (6. tabula). 1. attēlā redzamas EASI vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai.

Vērtējuma uzlabošanos Niezes NRS par ≥ 4 punktiem 4 mg baricitiniba grupā sasniedza nozīmīgi lielāks pacientu īpatsvars nekā placebo grupā (BREEZE-AD1 un -AD2 terapijas pirmajā nedēļā, bet BREEZE-AD7 – jau no 2. nedēļas; $p < 0,002$).

Terapijas ietekme apakšgrupās (atbilstoši ķermeņa masai, vecumam, dzimumam, rasei, slimības smaguma pakāpei un iepriekš veiktai ārstēšanai, tai skaitā ar imūnsupresantiem) atbilda kopējā pētījuma populācijā iegūtajiem rezultātiem.

6. tabula. Baricitiniba monoterapijas efektivitāte 16. nedēļā (FAS^a)

Pētījums	Monoterapija						Kombinācija ar LKS		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Terapijas grupa	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 or 1, % pacientu ar atbildes reakciju ^b ^c	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Niezes NRS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^{c,d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

* statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas;

** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

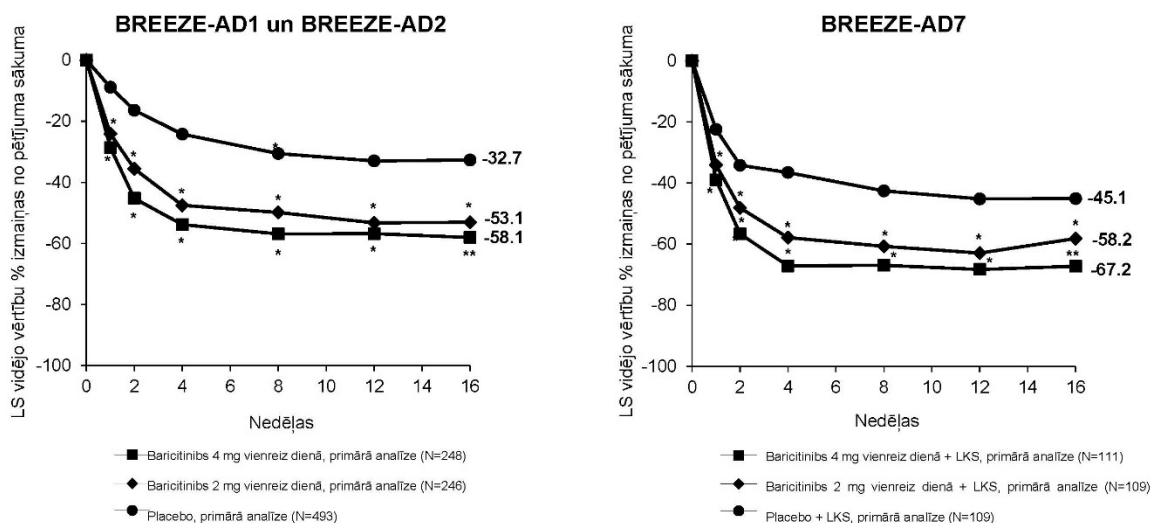
^a Pilna analīzes kopa (FAS; *Full analysis set*), ieskaitot visus randomizētos pacientus.

^b Pacients ar atbildes reakciju tika definēts kā pacients, kuram vērtējums IGA bija 0 vai 1 (“bojājumu nav” vai “bojājumu gandrīz nav”) un IGA skalā (no 0 līdz 4) tika konstatēts samazinājums par ≥ 2 punktiem.

^c Statusa “pacients bez atbildes reakcijas” piešķiršana: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d Rezultāti norādīti novērtēšanai piemēroto pacientu apakšgrupā (pacienti, kuriem pētījuma sākumā vērtējums niezes NRS bija ≥ 4).

1. attēls. EASI vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma (FAS)^a



LS = mazākie kvadrāti (*Least squares*); * statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas; ** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

^a Pilna analīzes kopa (FAS), ieskaitot visus randomizētos pacientus. Datus, kas apkopoti pēc glābšanas terapijas vai pēc pētījuma zāļu lietošanas izbeigšanas, uzskatīja par trūkstošiem. LS vidējās vērtības ir ņemtas no jaukta modeļa ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM; *Mixed Model with Repeated Measures*) analīzēm.

Atbildes reakcijas saglabāšanās

Lai vērtētu atbildes reakcijas saglabāšanos, 1398 pētāmās personas, kuras pētījumos BREEZE-AD1 (N = 566), BREEZE-AD2 (N = 540) un BREEZE-AD7 (N = 292) 16 nedēļas bija ārstētas ar baricitinibu, bija piemērotas dalībai terapijas ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā BREEZE-AD3. Dati ir pieejami par 4 kumulatīvas terapijas gadiem (216 nedēļām). Atbildes reakcijas turpināšanās tika novērota pacientiem, kuriem pēc baricitiniba lietošanas sākšanas radās vismaz neliela atbildes reakcija (IGA 0, 1 vai 2).

Pakāpeniska devas samazināšana

Pētījuma BREEZE-AD3 ilgtermiņa pagarinājumā pacienti, kuriem pēc 4 mg baricitiniba lietošanas vienreiz dienā āda bija tīra, gandrīz tīra vai bija viegla slimība (t.i., IGA 0, 1 vai 2), 52. nedēļas beigās tika atkārtoti randomizēti, lai turpinātu saņemt 4 mg vienreiz dienā vai samazinātu devu līdz 2 mg vienreiz dienā. Pacientiem, kuriem devu samazināja līdz 2 mg, 200. nedēļas beigās 37 % pacientu atbildes reakcija saskaņā ar IGA bija 0, 1 vai 2, un 52 % pacientu bija EASI75 atbildes reakcija. 47 % pacientu šajā grupā niezes uzlabojums pēc NRS par ≥ 4 punktiem bija 52. nedēļas beigās, un 40 % pacientu šāda uzlabošanās tika novērota 68. nedēļas beigās. To pacientu daļa, kuriem bija slimības recidīvs (IGA ≥ 3), grupā ar tīru vai gandrīz tīru ādu (IGA 0 vai 1) laikā, kad tika samazināta deva, bija mazāka. Pacientiem, kuriem pēc zāļu devas samazināšanas bija slimības recidīvs (IGA ≥ 3), pēc atkārtotas ārstēšanas ar 4 mg baricitiniba, vairumā slimības kontroli izdevās atgūt.

Dzīves kvalitāte/pacientu ziņotie iznākumi atopiskā dermatīta gadījumā

Abos monoterapijas pētījumos (BREEZE-AD1 un BREEZE-AD2) un pētījumā par lietošanu kombinācijā ar LKS (BREEZE-AD7) 4 mg baricitiniba lietošana pēc 16 nedēļām salīdzinājumā ar placebo bija nozīmīgi uzlabojusi pacientu ziņotos iznākumus, tai skaitā attiecībā uz niezes NRS, miegu (ADSS), ādas sāpēm (ādas sāpju NRS), dzīves kvalitāti (DLQI) un trauksmes un depresijas

simptomiem (*HADS*), šiem rezultātiem netika piemērota vairākkārtēja salīdzinājuma korekcija (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Dzīves kvalitāte/pacientu ziņotie iznākumi baricitiniba monoterapijas un baricitiniba un LKS kombinācijas grupās 16. nedēļā (*FAS*)^a

Pētījums	Monoterapija						Kombinācija ar LKS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Terapijas grupa	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
Uzlabojums par ≥ 2 punktiem ADSS 2. punktā, % pacientu ar atbildes reakciju ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Izmaiņas ādas sāpju NRS, vidējā vērtība (SK) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Izmaiņas DLQI, vidējā vērtība (SK) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Izmaiņas HADS, vidējā vērtība (SK) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

* statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas;

** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

^a Pilna analīzes kopa (*FAS*), ieskaitot visus randomizētos pacientus.

^b Norādītie rezultāti ir mazāko kvadrātu vidējo vērtību izmaiņas no pētījuma sākuma (SK). Dati, kas iegūti pēc glābšanas terapijas vai galīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas, tika atzīti par trūkstošiem. Vidējās mazāko kvadrātu vērtības ir iegūtas no analīzes par jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (*MMRM; Mixed Models with Repeated Measures*).

^c ADSS 2. punkts: vidējais pamošanās reižu skaits naktī niezes dēļ.

^d Statusa “pacients bez atbildes reakcijas” piešķiršana: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas. Rezultāti norādīti novērtēšanai piemēroto pacientu apakšgrupā (pacienti, kuriem pētījuma sākumā vērtējums ADSS 2. punktā bija ≥ 2).

^e Visi pacienti vienlaicīgi lietoja lokālu kortikosteroīdu terapiju, un pacienti drīkstēja lokāli lietot kalcineirīna inhibitorus.

Klīniskā atbildes reakcija pacientiem, kuriem bija pieredze ar ciklosporīna terapiju vai tā lietošana bija kontraindicēta (pētījums BREEZE-AD4)

Pētījumā tika iesaistīti pavisam 463 pacienti, kuriem perorāla ciklosporīna terapija bija bijusi neveiksmīga (n = 173), bija tās nepanesamība (n = 75) vai bija kontraindikācijas tās lietošanai (n = 126). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 16. nedēļā bija sasniegta *EASI-75* atbildes reakcija. 8. tabulā apkopota informācija par primāro un dažiem svarīgākajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem 16. nedēļā.

8. tabula. Baricitiniba efektivitāte kombinācijā ar LKS^a 16. nedēļā pētījumā BREEZE-AD4 (FAS)^b

Pētījums	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 vai 1, % pacientu ar atbildes reakciju ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Niezes NRS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
DLQI vidējās vērtības izmaiņas (SK) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

* statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo bez vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas;

** statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo pēc vairākkārtēja salīdzinājuma korekcijas.

^a Visi pacienti vienlaicīgi saņēma lokāli lietojamu kortikosteroīdu terapiju un drīkstēja izmantot lokāli lietojamus kalcineirīna inhibitorus.

^b Pilna analīzes kopa (FAS) ietver visus randomizētos pacientus.

^c Statusa “pacients bez atbildes reakcijas” piešķiršana: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d Dati, kas iegūti pēc glābšanas terapijas vai galīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas, tika atzīti par trūkstošiem. Vidējās mazāko kvadrātu vērtības ir iegūtas no analīzes par jauktu modeli ar atkārtotiem mērījumiem (MMRM).

^e Pacients ar atbildes reakciju bija definēts kā pacients, kuram vērtējums IGA bija 0 vai 1 (“bojājumu nav” vai “bojājumu gandrīz nav”) un IGA skalā (no 0 līdz 4) tika konstatēts samazinājums par ≥ 2 punktiem.

^f Rezultāti norādīti novērtēšanai piemēroto pacientu apakšgrupā (pacienti, kuriem pētījuma sākumā vērtējums niezes NRS bija ≥ 4).

Pieaugušie ar plankumaino plikgalvību (alopecia areata)

Vienreiz dienā lietota baricitiniba efektivitāte un drošums tika noteikts vienā adaptīvā 2./3. fāzes pētījumā (BRAVE-AA1) un vienā 3. fāzes pētījumā (BRAVE-AA2). Pētījuma BRAVE-AA1 3. fāzes posms un 3. fāzes pētījums BRAVE-AA2 bija randomizēti, dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti, 36 nedēļas ilgi pētījumi ar pagarinājumu līdz 200 nedēļām. Abos 3. fāzes pētījumos pacienti attiecībā 2:2:3 tika randomizēti terapijai ar placebo, baricitiniba 2 mg devu vai baricitiniba 4 mg devu. Dalībai pētījumos piemērotie pacienti bija pieauguši vīrieši vecumā no 18 līdz 60 gadiem un sievietes vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem pašlaik bija vairāk nekā 6 mēnešus ilga smagas plankumainās plikgalvības (matu izkrišana ≥ 50 % skalpa) epizode. Dalībai pētījumā nebija piemēroti pacienti, kuru pašreizējās epizodes ilgums pārsniedza 8 gadus, izņemot gadījumus, kad iepriekšējo 8 gadu laikā skartajās skalpa zonās bija novērotas matu ataugšanas epizodes. Vienīgās zāles plankumainās plikgalvības ārstēšanai, kuras drīkstēja lietot vienlaicīgi ar pētāmām zālēm, bija finasterīds (vai cits 5-alfa reduktāzes inhibitors), iekšķīgi vai lokāli lietojams minoksidils un bimatoprostas acu šķīdums skropstu ataudzēšanai, ja, iestājoties pētījumā, pacients šīs zāles lietoja stabilā devā.

Abos pētījumos primārais galaiznākums bija to pētāmo personu īpatsvars, kurām 36. nedēļā vērtējums SALT (Severity of Alopecia Tool – Alopēcijas smaguma pakāpes instrumenta) skalā bija ≤ 20 punkti (matu augšana vismaz 80 % skalpa). Abos pētījumos tika noteikta arī uzacu un skropstu izkrišana atbilstoši ārsta klīniskajam vērtējumam 4 punktu skalā (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM).

Pacientu raksturojums terapijas sākumā

Pētījuma BRAVE-AA1 3. fāzes posmā un 3. fāzes pētījumā BRAVE-AA2 piedalījās 1200 pieauguši pacienti. Visās terapijas grupās pacientu vidējais vecums bija 37,5 gadi, un 61 % pacientu bija sievietes. Plankumainās plikgalvības vidējais ilgums no pirmreizējās atrades bija 12,2 gadi, bet pašreizējās matu izkrišanas epizodes vidējais ilgums bija 3,9 gadi. Vērtējuma mediāna *SALT* skalā visos pētījumos bija 96 punkti (tas atbilst matu izkrišanai 96 % skalpa), un aptuveni 44 % pacientu noteiktā diagnoze bija vispārēja matu izkrišana (*alopecia universalis*). Visos pētījumos terapijas sākumā vērtējumam 2 vai 3 punkti attiecīgajās *ClinRO Measures* uzacu un skropstu skalās atbilstoša ievērojama vai pilnīga uzacu izkrišana bija 69 % pacientu, bet ievērojama vai pilnīga skropstu izkrišana bija 58 % pacientu. Kādā brīdī pirms iestāšanās pētījumā vismaz vienu ārstēšanas reizi plankumainās plikgalvības ārstēšanai bija saņēmuši aptuveni 90 % pacientu, un 50 % pacientu bija lietojuši vismaz vienu sistēmisku terapiju ar imūnsupresantu. Par reģistrētu plankumainās plikgalvības ārstēšanai paredzētu terapijas līdzekļu vienlaicīgu lietošanu pētījumu laikā ziņoja tikai 4,3 % pacientu.

Klīniskā atbildes reakcija

Abos pētījumos vērtējums ≤ 20 punkti *SALT* skalā 36. nedēļā baricitiniba 4 mg vienreiz dienā grupā tika panākts nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā, un šī ietekme pētījumā BRAVE-AA1 tika novērota jau no 8. nedēļas, bet pētījumā BRAVE-AA2 no 12. nedēļas. Efektivitāte bija pastāvīga, vērtējot pēc lielākās daļas sekundāro mērķa kritēriju (9. tabula). 2. attēlā redzams to pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā sasniedza ≤ 20 punktus.

Apakšgrupās (pēc dzimuma, vecuma, ķermeņa masas, aGFĀ, rases, ģeogrāfiskā reģiona, slimības smaguma pakāpes, plankumainās plikgalvības pašreizējās epizodes ilguma) novērotā terapijas ietekme 36. nedēļā saskanēja ar rezultātiem visā pētījuma populācijā.

9. tabula. Baricitiniba efektivitāte līdz 36. nedēļai apvienotajos pētījumu datos (apvienotā 36. nedēļas efektivitātes populācija^a)

	BRAVE-AA1 (2./3. fāzes pētījuma 3. fāzes posma) un BRAVE-AA2 (3. fāzes pētījuma) apvienotie dati*		
	Placebo N=345	Baricitinibs 2 mg N=340	Baricitinibs 4 mg N=515
36. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
24. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> uzacu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> skropstu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**

	BRAVE-AA1 (2./3. fāzes pētījuma 3. fāzes posma) un BRAVE-AA2 (3. fāzes pētījuma) apvienotie dati*		
	Placebo N=345	Baricitinibs 2 mg N=340	Baricitinibs 4 mg N=515
Pārmaiņas plankumainajai plikgalvībai piemērotas Skindex-16 aptaujas emociju domēnā, vidējā vērtība (SK) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Pārmaiņas plankumainajai plikgalvībai piemērotas Skindex-16 aptaujas funkcionēšanas domēnā, vidējā vērtība (SK) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = *clinician-reported outcome* (ārsta ziņotais galaiznākums); SK = standartklūda.

^a Apvienotajā 36. nedēļas efektivitātes populācijā bija visi pacienti, kas bija iesaistīti pētījuma BRAVE-AA1 3. fāzes posmā un pētījumā BRAVE-AA2.

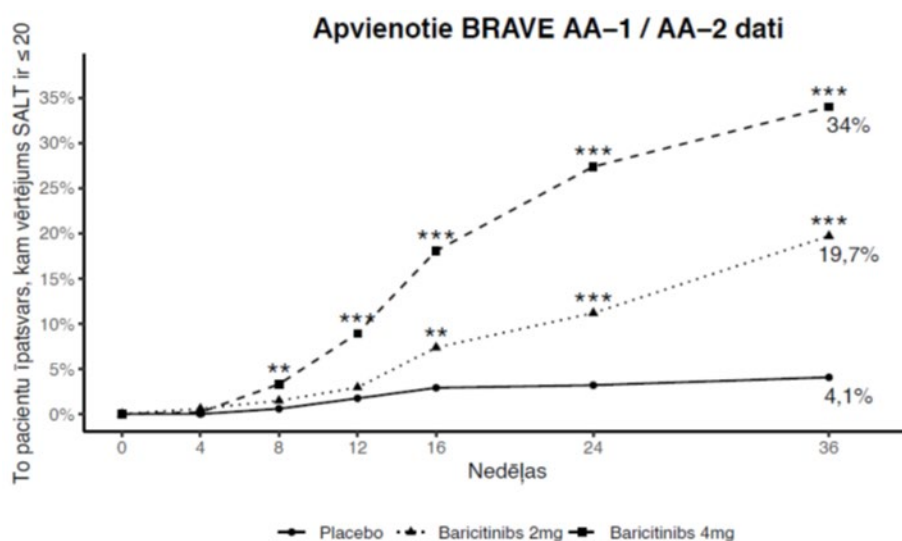
* Apvienoto datu analīzes rezultāti atbilst rezultātiem, kādi tika iegūti individuālajos pētījumos.

** Statistiski nozīmīgs rezultāts, koriģējot pēc vairākkārtēja salīdzinājuma grafiskā testu veikšanas shēmā katram atsevišķam pētījumam.

^b Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums uzacu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 236 (placebo), 240 (baricitinibs 2 mg), 349 (baricitinibs 4 mg). Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums skropstu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 186 (placebo), 200 (baricitinibs 2 mg), 307 (baricitinibs 4 mg). Abās *ClinRO Measures* skalās ir izmantota 4 punktu atbildes skala sākot no 0, kas atbilst stāvoklim “nav matu izkrišanas”, līdz 3, kas atbilst stāvoklim “nav pamanāmas uzacis/skropstas”.

^c Analīzē par plankumainajai plikgalvībai pielāgotā Skindex-16 aptaujā iegūtajiem rezultātiem paraugkopas lielums 36. nedēļā bija n= 256 (placebo), 249 (baricitinibs 2 mg), 392 (baricitinibs 4 mg).

2. attēls. To pacientu īpatsvars, kuriem līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20 punkti



p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,01$; *p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,001$.

Efektivitāte līdz 52. nedēļai

Baricitiniba grupā pēc 36. nedēļas turpināja palielināties to pacientu īpatsvars, kuriem vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20 punkti, un baricitiniba 4 mg grupā 52. nedēļā šāds rezultāts bija 39,0 % pacientu. 52. nedēļā rezultāti pacientu apakšgrupās pēc slimības smaguma pakāpes pirms terapijas un pēc epizodes ilguma saskanēja ar rezultātiem, kādi tika novēroti 36. nedēļā, un rezultātiem visā pētījuma populācijā.

Apakšpētījums par pakāpenisku devas mazināšanu

Pētījumā BRAVE-AA2 pacienti, kuri kopš sākotnējās randomizācijas bija lietojuši baricitiniba 4 mg devu un kuriem 52. nedēļā vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20 punkti, tika atkārtoti dubultmaskēti randomizēti terapijas turpināšanai vai nu ar 4 mg devu vienu reizi dienā, vai samazinātu devu līdz 2 mg vienu reizi dienā. Rezultāti liecina, ka atbildes reakcija līdz 76. nedēļai saglabājās 96 % pacientu, kuri turpināja lietot baricitiniba 4 mg devu, un 74 % pacientu, kuri tika atkārtoti randomizēti terapijai ar 2 mg baricitiniba dienas devu.

Juvenils idiopātisks artrīts

Juvenālā idiopātiskā artrīta baricitiniba klīniskās izstrādes programma sastāvēja no viena jau pabeigta pivotālā 3. fāzes pētījuma (JUVE-BASIS), un viena pašlaik notiekoša ilgtermiņa atklāta pagarinājuma drošuma pētījuma (JUVE-X).

JUVE-BASIS bija dubultmaskēts randomizēts zāļu lietošanas pārtraukšanas (*double-blind randomised withdrawal*, DBW), līdz 44 nedēļām placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu vienu reizi dienā lietota baricitiniba efektivitāti un drošumu juvenālā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz mazāk par 18 gadiem, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar vismaz vienām tradicionālajām sintētiskajām vai bioloģiskajām SMPRZ vai to nepanesība. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar poliarikulāru juvenilu idiopātisku artrītu (reimatoīdā faktora pozitīvs vai negatīvs), izplatījušos oligoarikulāru juvenilu idiopātisku artrītu, ar entezītu saistītu juvenilu idiopātisku artrītu un juvenilu psoriātisku artrītu, kas definēts pēc Starptautiskās reimatologu asociācijas

līgas (*International League of Associations for Rheumatology*, ILAR) kritērijiem. Pacienti, kuri piedalījās pētījumā JUVE-BASIS, bija piemēroti iekļaušanai pētījumā JUVE-X.

Pētījumā JUVE-BASIS pacienti no pētījuma sākuma aptuveni 12 nedēļas vienu reizi dienā nemaskēti saņēma baricitinibu. Lai sasniegtu 4 mg devas pieaugušajiem līdzvērtīgu iedarbību, pacienti vecumā no 2 gadiem līdz mazāk par 9 gadiem saņēma 2 mg vienu reizi dienā, un pacienti vecumā no 9 gadiem līdz mazāk par 18 gadiem saņēma 4 mg vienu reizi dienā. 12. nedēļā tika vērtēta katra pacienta atbildes reakcija uz ārstēšanu (pamatojoties uz PedACR30 kritērijiem). Pacienti, kuri sasniedza vismaz PedACR30 atbildes reakciju, tika randomizēti attiecībā 1:1, lai 32 nedēļas ilgā dubultmaskētajā, placebo kontrolētā fāzē saņemtu placebo vai turpinātu iepriekš lietotās baricitiniba devas. Pacientiem, kuri nesaņiedza PedACR30, tika dota iespēja iesaistīties pētījumā JUVE-X.

Pētījuma JUVE-BASIS primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības uzliesmojumam no DBW perioda uzsākšanas līdz DBW perioda beigām.

Sākotnējais raksturojums

Pētījumā JUVE-BASIS tika iekļauti kopumā 220 pacienti. No viņiem 163 pacienti (74,4 %) bija piemēroti randomizācijai DBW periodā baricitiniba ($n = 82$) vai placebo ($n = 81$) lietošanai. 144 pacientiem bija poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, 16 pacientiem bija izplatījies oligoartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, 50 pacientiem bija ar entezītu saistīts juvenils idiopātisks artrīts un 10 pacientiem bija juvenils psoriātisks artrīts.

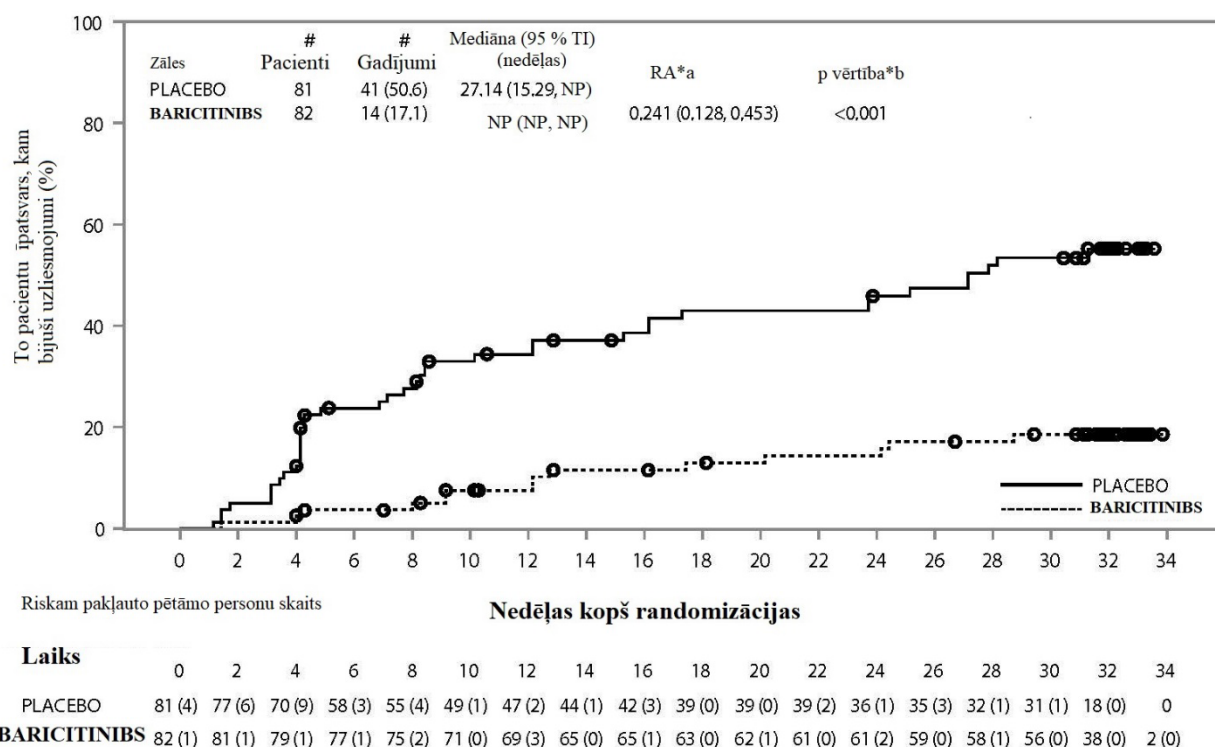
Pētījumā JUVE-BASIS pacientu vidējais vecums bija 13 gadi (standartnovirze 3,0), un 69,1 % pacientu bija meitenes. Pacientu skaits pa vecuma grupām bija šāds: no 2 līdz < 6 gadiem: $n = 6$, no 6 līdz < 9 gadiem: $n = 9$, no 9 līdz < 12 gadiem: $n = 30$ un no 12 līdz < 18 gadiem: $n = 175$.

Visu pētījuma pacientu ziņotais vidējais laiks kopš juvenilā idiopātiskā artrīta diagnozes noteikšanas bija 4 gadi. DBW periodā visās terapijas grupā vienlaicīgi lietotās zāles bija līdzīgas (visbiežāk vienlaicīgi lietotās csSMPRZ bija MTX, sulfasalazīns un leflunomīds). Pētījuma sākumā kopumā 127 pacienti (57,7 %) lietoja MTX.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā JUVE-BASIS ar baricitinibu ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo saņemušo pacientu grupu laiks līdz slimības uzliesmojumam bija ievērojami ilgāks (3. attēls). Turklāt salīdzinājumā ar placebo saņemējiem visā DBW periodā PedACR vērtību 30/50/70/90/100 vairāk bija sasnieguši ar baricitinibu ārstētie pacienti.

3. attēls. Laiks līdz slimības uzliesmojumam DBW periodā



TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; NP – nav piemērojams.

*a RA – stratificēts pēc juvenilā idiopātiskā artrīta kategorijas (poliartikulārs un izplatījies oligoartikulārs pret ar entezītu saistītu artrītu un juvenilo psoriātisko artrītu).

*b p-vērtība aprēķināta pēc *log-rank* testa rezultātiem un stratificēta pēc juvenilā idiopātiskā artrīta kategorijas (poliartikulārs un izplatījies oligoartikulārs pret ar entezītu saistītu artrītu un juvenilo psoriātisko artrītu).

Laiks līdz slimības uzliesmojumam un PedACR novērtējuma rezultāti kopumā bija līdzīgi visu juvenilā idiopātiskā artrīta apakštipu un pamatraksturojumu (tai skaitā vecuma, ģeogrāfiskā reģiona, ķermeņa masas, bioloģisku zāļu lietošanas anamnēzē un vienlaicīgas MTX vai kortikosteroīdu lietošanas) gadījumos un līdzīgi visā pētījuma kopējā populācijā.

Atopiskais dermatīts bērniem

Baricitiniba efektivitāte un drošums kombinācijā ar lokālajiem kortikosteroīdiem (LKS) tika vērtēts vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 16 nedēļas ilgā 3. fāzes pētījumā (BREEZE-AD-PEDS). Pētījumā piedalījās 483 pacienti ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, ko noteica tad, ja vērtējums *IGA* skalā bija ≥ 3 punkti, vērtējums *EASI* skalā bija ≥ 16 punkti un slimības skartais ĶVL bija ≥ 10 %. Dalība pētījumā bija piemērota pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, kuriem iepriekš bija nepietiekama atbildes reakcija uz lokāli lietojamām zālēm vai to nepanesamība un kas bija kandidāti sistēmiski lietojamai terapijai. Visiem pacientiem vienlaikus tika nozīmēti arī vieglas vai vidējas iedarbības lokālie kortikosteroīdi, un pētījuma laikā pacienti drīkstēja lietot vietēji lietojamus kalcineirīna inhibitorus. Pacienti attiecībā 1:1:1:1 tika iedalīti grupās terapijai ar placebo vai baricitiniba mazu, vidēju vai lielu pētāmo devu (kuras panāktā iedarbība bija ekvivalenta ar iedarbību, kāda pieaugušiem AD slimniekiem tiek panākta ar attiecīgi 1 mg, 2 mg vai 4 mg devu). Pētījums ietver arī vēl arvien notiekošu ilgtermiņa pagarinājumu, kas var ilgt līdz 4 gadiem.

Raksturojums pirms terapijas sākuma

Visās terapijas grupās 76 % dalībnieku bija baltās rases, 15 % bija aziāti, bet 3 % bija melnās rases; 50 % bija sievietes, un vidējais vecums bija 12 gadi, turklāt 72 % dalībnieku bija vismaz 10 gadu veci, bet 28 % dalībnieku – vecumā līdz < 10 gadiem. Pacienti vecumā līdz 6 gadiem veidoja 14 % pētījuma populācijas (6 gadi [N=28], 5 gadi [N=11], 4 gadi [N=16], 3 gadi [N=8], 2 gadi [N=5]). Šajā pētījumā 38 % dalībnieku pirms terapijas vērtējums *IGA* skalā bija 4 (smags atopiskais dermatīts), bet 42 % pacientu atopiskā dermatīta ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši sistēmiski lietojamu terapiju. Vērtējums *EASI* skalā pirms terapijas bija diapazonā no 12,2 līdz 70,8, savukārt nedēļas vidējais vērtējums Niezes skaitliskā novērtējuma skalā (SNS) vismaz 10 gadus veciem pacientiem pirms terapijas bija 5,5 (SN = 2,6).

Klīniskā atbildes reakcija

IGA 0 vai 1 atbildes reakcija (primārais iznākums), *EASI*75 atbildes reakcija vai uzlabojums par ≥ 4 punktiem Niezes SNS 16. nedēļā baricitiniba 4 mg ekvivalentās devas grupā bija sasniegts statistiski nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā (10. tabula). 4. attēlā ir redzamas to pacientu īpatsvara pārmaiņas laika gaitā, kuri bija sasnieguši *IGA* 0 vai 1.

Zāļu ietekme apakšgrupās (pēc ķermeņa masas, vecuma, dzimuma, rases, slimības smaguma pakāpes un iepriekš saņemtās terapijas, tai skaitā imūnsupresantiem) atbilda rezultātiem visā pētījuma populācijā.

10. tabula. Baricitiniba efektivitāte pediatriem pacientiem 16. nedēļā^a

Pētījums	BREEZE-AD-PEDS	
Terapijas grupa	PBO	4 mg ekvivalenta BARI deva
N	122	120
<i>IGA</i> 0 vai 1, % pacientu ar atbildes reakciju ^{b,c}	16,4	41,7**
<i>EASI</i> 75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	32,0	52,5**
Niezes SNS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = baricitinibs; PBO = placebo.

** Statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar placebo ar korekciju pēc vairākkārtēja salīdzinājuma.

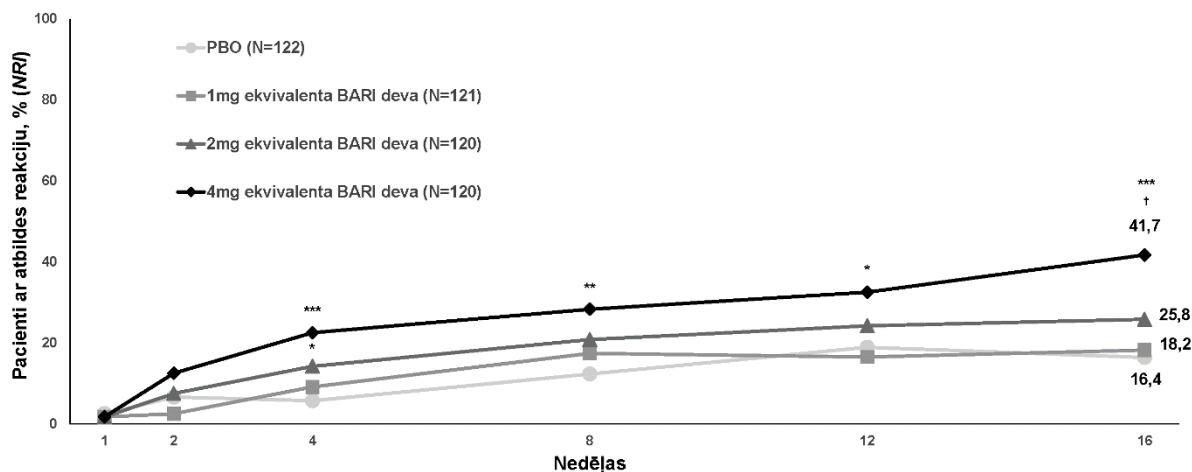
^a Ārstēt paredzēto pacientu (*ITT*) populācijā (visi grupās randomizēti iedalītie pacienti).

^b Dalībnieks ar atbildes reakciju bija definēts kā pacients, kuram bija *IGA* 0 vai 1 atbildes reakcija ("tīra" vai "gandrīz tīra" āda) un vērtējums *IGA* skalā, kuras amplitūda no 0 līdz 4 punktiem, bija samazinājies par ≥ 2 punktiem.

^c Atbildes reakcijas neesamības izsecināšana - pacienti, kas saņēma glābšanas terapiju vai par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d Rezultāti norādīti par pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju (pacienti vecumā no ≥ 10 gadiem, kuriem pirms terapijas vērtējums Niezes SNS bija ≥ 4 punkti; 4 mg ekvivalentās BARI devas grupa N=62; placebo grupa N = 55).

4. attēls. To pediatriko pacientu īpatsvara dinamika laikā līdz 16. nedēļai, kuri bija sasnieguši IGA 0 vai 1 ar ≥ 2 punktu uzlabojumu



BARI=baricitinibs; *NRI=non-responder imputation* (atbildes reakcijas neesamības izsecināšana); PBO=placebo* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar PBO (nomināla p vērtība; logistiskās regresijas analīze); † Statistiski nozīmīga atšķirība ar korekciju pēc vairākkārtēja salīdzinājuma.

Jau 4. nedēļā uzlabojums par ≥ 4 punktiem Niezes SNS baricitiniba 4 mg ekvivalentās devas grupā tika sasniegts nozīmīgi lielākam īpatsvaram pacientu nekā placebo grupā (korigējot pēc vairākkārtēja salīdzinājuma).

Pacienti samazinājās vajadzība vienlaikus lietot LKS, ko pierādīja tas, ka 16 nedēļu laikā lietotā LKS daudzuma (gramos) mediāna baricitiniba 4 mg ekvivalentās devas grupā bija mazāka nekā placebo grupā, un LKS nelietošanas dienu skaita mediāna 4 mg ekvivalentās baricitiniba devas grupā (25 dienas) bija lielāka nekā placebo grupā (11 dienas).

Pusaudži ar plankumaino plikgalvību (alopecia areata)

Vienreiz dienā lietota baricitiniba efektivitāte un drošums tika vērtēts vienā 3. fāzes dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā 36 nedēļu pētījumā (BRAVE-AA-PEDS). Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti placebo, 2 mg vai 4 mg baricitiniba lietošanai. Dalībai pētījumā piemērotie pacienti bija pusaudži vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk, kuriem pašlaik bija vairāk nekā 6 mēnešus ilga smagas plankumainās plikgalvības (matu izkrišana ≥ 50 % skalpa) epizode. Dalībai pētījumā nebija piemēroti pacienti, kuru pašreizējās epizodes ilgums pārsniedza 8 gadus, izņemot gadījumus, kad iepriekšējo 8 gadu laikā skartajās skalpa zonās bija novērotas matu ataugšanas epizodes. Vienīgās zāles plankumainās plikgalvības ārstēšanai, kuras drīkstēja lietot vienlaicīgi ar pētāmām zālēm, bija iekšķīgi vai lokāli lietojams minoksidils un bimatoprostas acu šķīdums skropstu ataudzēšanai, ja, iestājoties pētījumā, pacients šīs zāles lietoja stabilā devā. Pētījumam ir pašlaik notiekošs līdz 2 gadiem ilgs pagarinājums.

Pētījuma primārais galaiznākums bija to pētāmo personu īpatsvars, kurām 36. nedēļā vērtējums *SALT* (*Severity of Alopecia Tool* – Alopēcijas smaguma pakāpes instrumenta) skalā bija ≤ 20 punkti (matu augšana vismaz 80 % skalpa). Pētījumā tika noteikta arī uzacu un skropstu izkrišana atbilstoši ārsta klīniskajam vērtējumam 4 punktu skalā (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™*, *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™*).

Pacientu raksturojums terapijas sākumā

Ar placebo kontrolētajā pētījumā BRAVE-AA-PEDS pusaudžu daļā bija iekļauti 257 pusaudžu vecuma pacienti. Visās terapijas grupās vidējais vecums bija 14,7 gadi, un 49 % pacientu bija sievietes dzimuma. Plankumainās plikgalvības vidējais ilgums no pirmreizējās atrades bija 6,4 gadi, bet pašreizējās matu izkrišanas epizodes vidējais ilgums bija 3,2 gadi. Vērtējuma mediāna *SALT* skalā bija 100 punkti (tas atbilst matu izkrišanai 100 % skalpa), un aptuveni 54 % pacientu noteiktā diagnoze bija vispārēja matu izkrišana (*alopecia universalis*). Terapijas sākumā vērtējumam 2 vai 3 punkti attiecīgajās *ClinRO Measures* uzacu un skropstu skalās atbilstoša ievērojama vai pilnīga uzacu izkrišana bija 65 % pacientu, bet ievērojama vai pilnīga skropstu izkrišana bija 57 % pacientu. Kādā brīdī pirms iestāšanās pētījumā vismaz vienu ārstēšanas reizi plankumainās plikgalvības ārstēšanai bija saņēmuši visi pacienti, un 52 % pacientu bija lietojuši vismaz vienu sistēmisku terapiju. Par reģistrētu plankumainās plikgalvības ārstēšanai paredzētu terapijas līdzekļu vienlaicīgu lietošanu pētījumu laikā ziņoja tikai 3,1 % pacientu.

Klīniskā atbildes reakcija

Vērtējums ≤ 20 punkti *SALT* skalā 36. nedēļā baricitiniba 4 mg vienreiz dienā grupā tika panākts nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram nekā placebo grupā, un šī ietekme tika novērota jau no 12. nedēļas. Konsekventa baricitiniba 4 mg efektivitāte tika novērota attiecībā uz visiem galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem (11. tabula), ko skaitliski apstiprināja lielākā daļa sekundāro mērķa kritēriju, tai skaitā ārstu un pacientu ziņotie iznākumi. 5. attēlā redzams to pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā sasniedza ≤ 20 punktus.

Apakšgrupās (pēc dzimuma, rases, ģeogrāfiskā reģiona, slimības smaguma pakāpes, plankumainās plikgalvības pašreizējās epizodes ilguma) novērotā terapijas ietekme 36. nedēļā saskanēja ar rezultātiem visā pētījuma populācijā.

11. tabula. Baricitiniba efektivitāte pusaudžu vecuma pacientiem līdz 36. nedēļai

	BRAVE-AA-PEDS		
	Placebo N=88	Baricitinibs 2 mg N=84	Baricitinibs 4 mg N=85
36. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	4,5 %	27,4 %**	42,4 %**
24. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 20 punkti	3,4 %	16,7 %**	31,8 %**
36. nedēļā vērtējums <i>SALT</i> ≤ 10 punkti	2,3 %**	21,4 %**	36,5 %**
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> uzacu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^a	0 %**	24,1 %*	50,0 %*
36. nedēļā vērtējums <i>ClinRO Measure</i> skropstu izkrišanas skalā bija 0 vai 1 punkts un uzlabojums no terapijas sākuma bija ≥ 2 punkti ^a	14,0 %	25,5 %**	42,9 %*
Pārmaiņas plankumainajai plikgalvībai piemērotas Skindex-16 aptaujas emociju domēnā, LSM (SK) ^b	-3,98 (2,63)	-12,87 (2,55)*	-18,22 (2,60)*

ClinRO - ārsta ziņotais galaiznākums (*clinician-reported outcome*); LSM - mazāko kvadrātu vidējā vērtība (*least square mean*); SK - standartklūda.

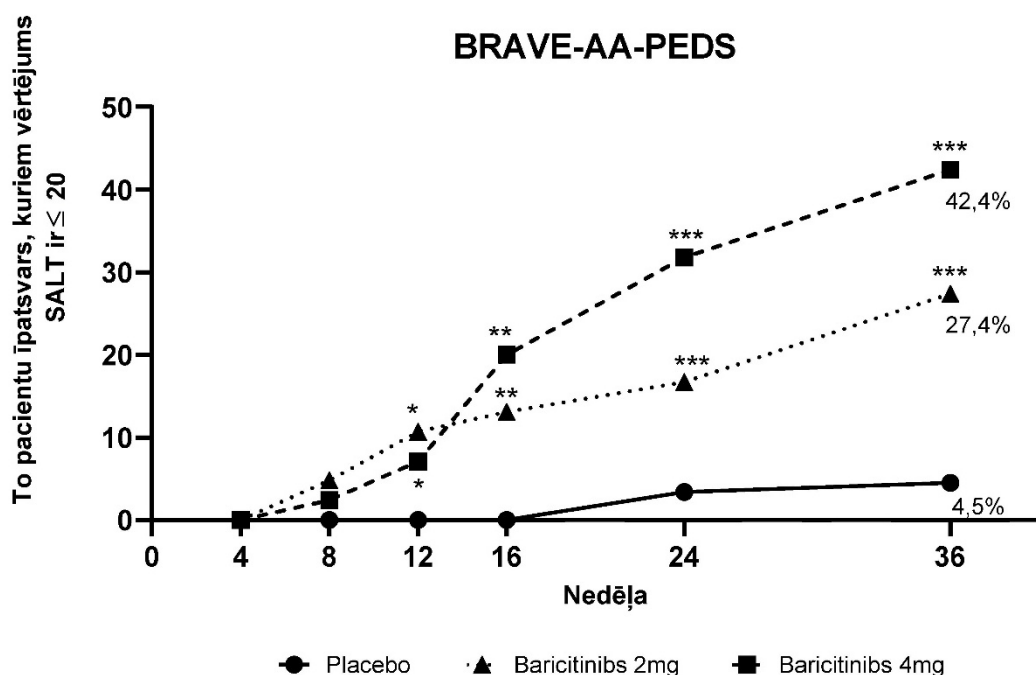
* Statistiski nozīmīgs rezultāts salīdzinājumā ar placebo bez korekcijas atbilstoši daudzējādībai. * Statistiski nozīmīgs rezultāts salīdzinājumā ar placebo ar korekciju atbilstoši daudzējādībai.

^a Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums uzacu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 60 (placebo), 54 (baricitinibs 2 mg), 54 (baricitinibs 4 mg). Pacienti, kuriem pirms terapijas vērtējums

skropstu izkrišanas *ClinRO Measure* skalā bija ≥ 2 punkti: 50 (placebo), 47 (baricitinibs 2 mg), 49 (baricitinibs 4 mg). Abās *ClinRO Measures* skalās ir izmantota 4 punktu atbildes skala sākot no 0, kas atbilst stāvoklim “nav matu izkrišanas”, līdz 3, kas atbilst stāvoklim “nav pamanāmas uzacis/skropstas”.

^b Analīzē par plankumainajai plikgalvībai pielāgotā Skindex-16 aptaujā iegūtajiem rezultātiem paraugkopas lielums 36. nedēļā bija $n=87$ (placebo), 84 (baricitinibs 2 mg), 85 (baricitinibs 4 mg).

5. attēls. To pusaudžu vecuma pacientu īpatsvars, kuriem līdz 36. nedēļai vērtējums *SALT* skalā bija ≤ 20



*p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,05$; **p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,01$; ***p vērtība baricitiniba un placebo salīdzinājumam bija $\leq 0,001$.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par baricitinibu vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās hroniska idiopātiska artrīta un plankumainās plikgalvības gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Baricitiniba efektivitāte, lietojot līdz 12 mg dienā, vērtēta 71 pacientam ar CANDLE (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*; hroniska, atipiska, neitrofiliska dermatoze ar lipodistrofiju un paaugstinātu ķermeņa temperatūru, $n=10$), CANDLE līdzīgiem traucējumiem (*CANDLE-related conditions*; CANDLE-RC, $n=9$), SAVI (*Stimulator of interferon gene-Associated Vasculopathy with onset during Infancy*; ar interferona stimulatora gēnu saistīta vaskulopātija, kas sākas zīdaiņa vecumā, $n=8$), juvenilu dermatomiozītu (JDM, $n=5$) un Aicardi-Goutières sindromu (AGS, $n=39$). Kopējais iedarbības pacientgadu (*patient-years of exposure*, PYE) skaits bija 251. Metodoloģisku nepilnību dēļ nebija iespējams izdarīt pārliecinošus secinājumus par baricitiniba efektivitāti šiem pacientiem. Lai gan drošuma raksturojums bija līdzīgs baricitiniba lietošanai pieaugušo indikāciju gadījumā, nevēlamo blakusparādību biežums kopumā bija

lielāks. Tika novēroti trīs nāves gadījumi AGS populācijā; nav skaidrs, vai šie nāves gadījumi bija saistīti ar baricitiniba lietošanu.

Baricitiniba efektivitāte un drošums tika vērtēts 29 pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, ar JIA saistīts uveīts vai hronisks, antivielu pozitīvs priekšējās kameras uveīts. PNAR pret MTX (n = 10) tika ordinēta baricitiniba (n = 5) vai adalimumaba (n = 5) terapija; visiem PNAR pret bSMRZ (n = 19) tika ordinēta baricitiniba terapija. Pacientiem vecumā no 2 līdz < 9 gadiem baricitiniba deva bija 2 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem vecumā no 9 līdz < 18 gadiem - 4 mg vienu reizi dienā, adalimumaba deva bija 20 mg (ja ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg (ja tā bija ≥ 30 kg) ik pēc divām nedēļām.

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 24. nedēļai acī, kurā pirms terapijas sākuma bija visizteiktākie traucējumi, iekaisuma pakāpe (priekšējās kameras šūnas) samazinājās par 2 pakāpēm atbilstoši SUN (*standardisation of uveitis nomenclature*, uveīta nomenklatūras standartizācijas) kritērijiem vai līdz nullei. Atbildes reakcija pret baricitinibu radās astoņiem (33,3 %) pacientiem (7 PNAR pret bSMRZ un 1 PNAR pret MTX), bet atbildes reakcijas biežums abās kohortās nebija statistiski nozīmīgs.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc baricitiniba iekšķīgas lietošanas terapeitisko devu diapazonā novēroja devai proporcionālu sistēmiskās iedarbības palielināšanos. Baricitiniba farmakokinētika laika gaitā ir lineāra.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas baricitinibs uzsūcas strauji, t_{max} mediāna ir aptuveni 1 stunda (0,5 - 3,0 h), un absolūtā biopieejamība ir aptuveni 79 % (VK = 3,94 %). Farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka, pamatojoties uz AUC un C_{max} , baricitiniba tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai ir bioekvivalentas.

Uztura uzņemšana kopā ar tabletēm samazināja kopējo iedarbību pat par 14 %, pazemināja C_{max} pat par 18 % un paildzināja t_{max} par 0,5 stundām. Līdzīgi, suspensijas iekšķīgai lietošanai un uztura vienlaicīga lietošana pazemināja C_{max} par 33 % un paildzināja t_{max} par 2 stundām, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lietošana ēšanas laikā nebija saistīta ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz kopējo iedarbību.

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums pēc intravenozas infūzijas bija 76 l, kas liecina par baricitiniba izklijes audos. Aptuveni 50 % baricitiniba saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Baricitiniba metabolismu mediē CYP3A4, un mazāk nekā 10 % devas tiek pakļauti biotransformācijai. Metabolīti kvantitatīvā veidā plazmā nebija nosakāmi. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā baricitinibs izdalījās galvenokārt nemainītas aktīvās vielas veidā ar urīnu (69 %) un izkārnījumiem (15 %) un konstatēja tikai 4 nelielus oksidatīvus metabolītus (3 urīnā, 1 izkārnījumos), kas veido attiecīgi aptuveni 5 % un 1 % devas. *In vitro* baricitinibs ir CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP un MATE2-K substrāts un varētu būt klīniski nozīmīgs OCT1 transportproteīna inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Baricitinibs nav transportproteīnu OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 un MATE2-K inhibitors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Eliminācija

Izvadīšana caur nierēm ir baricitiniba klīrensa galvenais mehānisms, notiekot glomerulārai filtrācijai un aktīvai sekrēcijai ar OAT3, Pgp, BCRP un MATE2-K starpniecību. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā aptuveni 75 % lietotās devas izdalījās ar urīnu, bet aptuveni 20 % devas izdalījās ar izkārnījumiem.

Vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) un pusperiods pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija attiecīgi 9,42 l/h (VK = 34,3 %) un 12,5 h (VK = 27,4 %). $C_{\max}$ un AUC indivīdiem ar reimatoīdo artrītu līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi 1,4 un 2,0 reizes lielāks nekā veseliem indivīdiem.

Vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) un eliminācijas pusperiods pacientiem ar atopisko dermatītu bija attiecīgi 11,2 l/h (VK = 33,0 %) un 12,9 h (VK = 36,0 %). $C_{\max}$ un AUC līdzsvara stāvoklī pacientiem ar atopisko dermatītu ir 0,8 reizes lielāks nekā reimatoīdā artrīta gadījumā.

Vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) un eliminācijas pusperiods pacientiem ar plankumaino plikgalvību bija attiecīgi 11,0 l/h (VK = 36,0 %) un 15,8 h (VK = 35,0 %). Pacientiem ar plankumaino plikgalvību $C_{\max}$ un AUC vērtības līdzsvara stāvoklī bija 0,9 reizes lielākas par vērtībām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Nieru darbības traucējumi

Konstatēts, ka nieru darbība būtiski ietekmē baricitiniba kopējo iedarbību. AUC vidējā attiecība pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība, ir attiecīgi 1,41 (90 % TI: 1,15-1,74) un 2,22 (90 % TI: 1,81-2,73)]. $C_{\max}$ vidējā attiecība pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība, ir attiecīgi 1,16 (90 % TI: 0,92-1,45) un 1,46 (90 % TI: 1,17-1,83)]. Ieteikumus par devu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas ietekmes uz baricitiniba FK pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav. Baricitiniba lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Gados vecāki cilvēki

Vecums ≥ 65 gadi vai ≥ 75 gadi neietekmē baricitiniba kopējo iedarbību ($C_{\max}$ un AUC).

Pediatrikā populācija

Farmakokinētika pediatrikiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Eliminācijas pusperiods pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz <18 gadiem bija 8–9 stundas.

Iedarbība pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu no < 30 kg līdz ≥ 30 kg: pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg un vecumu vidēji 8,1 gads (2,0–16,0) AUC un $C_{\max}$ vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 381 h*ng/ml (76 %) un 62,1 ng/ml (39 %). Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg un vecumu vidēji 14,1 gads (9,0–17,0) AUC un $C_{\max}$ vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 438 h*ng/ml (68 %) un 60,7 ng/ml (30 %).

Iedarbība pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg: pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg un vecumu vidēji 5,1 gads (2,0–8,0) AUC un $C_{\max}$ vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 458 h*ng/ml (81 %) un 77,6 ng/ml (38 %). Pacientiem ar ķermeņa masu

no 20 kg < 30 kg un vecumu vidēji 10,3 gadi (6,0–16,0) AUC un $C_{\max}$ vidējās un VK% vērtības bija attiecīgi 327 h*ng/ml (66 %) un 51,2 ng/ml (22 %).

Farmakokinētika pediatriem pacientiem ar atopisko dermatītu

Vidējais eliminācijas pusperiods pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem bija no 13 līdz 18 stundām.

Iedarbība pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg un ≥ 30 kg

Pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 6,4 (2,0-11,1) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 404 h*ng/ml (78 %) un 60,4 ng/ml (28 %). Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 13,5 (6,2-17,9) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 529 h*ng/ml (102 %) un 57,0 ng/ml (42 %).

Iedarbība pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu no 10 līdz < 20 kg un no 20 līdz < 30 kg

Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 līdz < 20 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 4,8 (2,0-6,9) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 467 h*ng/ml (80 %) un 73,4 ng/ml (21 %). Pacientiem ar ķermeņa masu no 20 līdz < 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 7,5 (4,8-11,1) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 363 h*ng/ml (72%) un 52,0 ng/ml (21 %).

Farmakokinētika pusaudžu vecuma pacientiem ar plankumaino plikgalvību

Vidējais eliminācijas pusperiods pusaudžu vecuma pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija aptuveni 10 stundas.

Iedarbība pusaudžu vecuma pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg: pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, kuru vidējais vecums (diapazons) bija 14,7 (12,0-18,0) gadi, AUC un $C_{\max}$ vidējās vērtības (VK%) bija attiecīgi 334 h*ng/ml (45 %) un 52,9 ng/ml (23 %).

Citi raksturīgi faktori

Ķermeņa masai, vecumam, dzimumam, rasei un etniskai piederībai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz baricitiniba farmakokinētiku pieaugušiem pacientiem. Raksturīgo faktoru vidējā ietekme uz FK rādītājiem (AUC un $C_{\max}$) kopumā atbilda noteiktajām baricitiniba FK atšķirībām dažādiem indivīdiem. Tādēļ, pamatojoties uz šiem pacienta faktoriem, deva nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamo kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pelēm, žurkām un suņiem novēroja limfocītu, eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita samazināšanos, kā arī imūnās sistēmas orgānu/audu limfoīdo struktūru samazināšanos. Suņiem pie kopējās iedarbības, kas aptuveni 7 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, novēroja ar demodikozi (kašķi) saistītas oportūnistiskas infekcijas. Pelēm, žurkām un suņiem pie kopējās iedarbības, kas aptuveni 6 – 36 pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, novēroja eritrocītu rādītāju samazināšanos. Dažiem suņiem ar nelielu sastopamību un arī kontroles grupas dzīvniekiem novēroja krūšu kaula augšanas plātnītes deģenerāciju, bet tās izteiktība bija atkarīga no devas. Pašlaik nav zināms, vai šis fakts ir klīniski nozīmīgs.

Žurku un trušu reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos pierādīts, ka baricitinibs mazina augļa augšanu/ķermeņa masu un izraisa skeleta anomālijas (pie iedarbības, kas aptuveni attiecīgi 10 un 39 reizes pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam). Pie iedarbības līmeņa, kas 2 reizes pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, vērtējot pēc AUC, nelabvēlīgu ietekmi uz augli nekonstatēja.

Kombinētā žurku tēviņu/mātīšu fertilitātes pētījumā baricitinibs samazināja vispārējo pārošanās spēju (samazināti fertilitātes un apaugļošanās rādītāji). Žurku mātītēm konstatēja samazinātu dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaitu, palielinātu pirmsimplantācijas zudumu skaitu un/vai nelabvēlīgu ietekmi uz embriju intrauterīno dzīvildzi. Tā kā ietekmi uz spermatogēnēzes (vērtējot pēc histopatoloģiskiem datiem) vai spermas/spermatozoīdu mērķa kritērijiem žurku tēviņiem nekonstatēja, samazinātā vispārējā pārošanās efektivitāte, acīmredzot, bija saistīta ar ietekmi uz mātītēm.

Baricitinibu konstatēja žurku mātīšu pienā. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā samazinātu mazuļu ķermeņa masu un samazinātu dzīvildzi pēc dzimšanas novēroja tad, kad iedarbība bija attiecīgi 4 un 21 reizi lielāka nekā iedarbība cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Ksantāna sveķi (E415)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Karmelozes nātrija sāls (E466)
Citronskābes monohidrāts (E330)
Nātrija citrāts (E331)
Nātrija benzoāts (E211)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Sorbīts (E420), šķīdums (kristālus veidojošs)
Polisorbāts 80 (E433)
Sukraloze (E955)
Simetikona emulsija, 30 % (satur dimetilpolisiloksānu (E900), metilcelulozi (E461), sorbīnskābi (E200), ūdeni)
Apelsīnu aromatizētājs (satur propilēnglikolu (E1520), benzilspirtu (E1519) un aromatizētājus)
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pudeles pirmreizējas atvēršanas:

90 dienas

Uzglabāt 10 - 30°C temperatūrā.

Uzglabāt pudeli vertikāli.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms lietošanas šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Suspensija iekšķīgai lietošanai tiek piegādāta 3. klases dzintarkrāsas stikla pudelē ar divdaļīgu bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizdari ar kompresijas putu ieliktni un aizsardzības gredzenu, kura

bojājums liecina par atvēršanu. Šīs zāles ir pieejamas pudelēs pa 7,5 ml vai 30 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai.

Pudele, kurā ir 7,5 ml suspensijas, tiek piegādāta kopā ar 1 ml graduētu zema blīvuma polietilēna (ZBPE) šļirci ar 0,25 ml iedaļām un pudelē iespiežamu ZBPE adapteri.

Pudele, kurā ir 30 ml suspensijas, tiek piegādāta kopā ar 2 ml graduētu zema blīvuma polietilēna (ZBPE) šļirci ar 0,25 ml iedaļām un pudelē iespiežamu ZBPE adapteri.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pierādīts, ka enterālās barošanas zondes, kas ir izgatavotas no polivinilhlorīda, poliurteāna un silikona, ir saderīgas ar suspensiju iekšķīgai lietošanai.

- Vispirms jāizskalo barošanas zonde ar istabas temperatūras ūdeni.
- Nozīmētā iekšķīgi lietojamās suspensijas deva, izmantojot perorālo šļirci un ievietoto pudeles adapteri, jāielej trauciņā ar istabas temperatūras ūdeni, un trauciņa saturs uzmanīgi ar aplveida kustībām jāsaskalo, lai disperģētu šķidrumu.
- Jāizmanto enterālās zondes šļirce, lai visu disperģēto suspensiju tūlīt ievadītu caur enterālās barošanas zondi.
- Trauciņā jāielej istabas temperatūras ūdens, ar aplveida kustībām jāsaskalo, lai savāktu atlikušās zāles, un tūlīt jāievada caur enterālās barošanas zondi.

Ūdenī disperģētā suspensija iekšķīgai lietošanai istabas temperatūrā ir stabila līdz 30 minūtēm.

Ieteicamais ūdens tilpums katram solim ir norādīts turpmāk tabulā.

12. tabula. Ieteicamais enterālās barošanas zondes izmērs un tilpumi

Zondes izmērs (Fr)	Tilpums sākotnējai izskalošanai (ml)	Dispersijas tilpums (ml)	Pēc dispersijas lietojamais tilpums (ml)
5 – 6,5*	10	6	6
6,5 – 24**	20	15	15

* Pieņemot, ka zondes garums ir 40 cm un 90 cm.

** Pieņemot, ka zondes garums ir 35 cm, 109 cm un 122 cm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1170/020

EU/1/16/1170/021

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes

Lilly S.A.

Avda. de la Industria, 30

Alcobendas

28108 Madrid

SPĀNIJA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Delpharm Huningue S.A.S

26 Rue de la Chapelle

Huningue, 68330

Francija

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms baricitinība laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī RAĪ ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Programmas galvenie mērķi ir informēt zāļu parakstītājus par risku, kas saistīts ar zāļu lietošanu, un akcentēt specifiskos riska mazināšanas pasākumus, kas jāveic pirms ārstēšanas ar baricitinibu un tās laikā.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā baricitinibu tirgo, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri varētu parakstīt baricitinibu, ir saņēmuši ārstiem paredzēto izglītojošo materiālu, kurā jābūt iekļautai šādai informācijai:

- zāļu apraksts;
- lietošanas instrukcija, kā arī Pacienta brīdinājuma kartīte;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem par pacientu konsultēšanu;
- papildu Pacienta brīdinājuma kartītes.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajiem norādījumiem jāsatur šādi galvenie punkti.

- Paziņojumi par indikācijām un devām, kas sniegti, lai norādītu, kam jālieto baricitinibs.
- Baricitinibs palielina infekciju risku. Pacienti jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par infekciju liecinošas pazīmes vai simptomi. Tā kā infekcijas kopumā biežāk sastopamas gados vecāku pacientu un cukura diabēta slimnieku populācijās, ārstējot gados vecākus pacientus un pacientus ar diabētu, jāievēro piesardzība. Baricitinibu pacientiem no 65 gadu vecuma drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.
- Ja rodas jostas roze vai kāda cita infekcija, kas nereaģē uz standarta terapiju, līdz traucējuma izzušanai baricitiniba lietošana jāpārtrauc. Neilgi pirms ārstēšanas ar baricitinibu vai tās laikā pacientus nedrīkst vakcinēt ar dzīvām novājinātām vakcīnām.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams, lai visi pacienti, īpaši pediatrikie, būtu imunizēti atbilstoši spēkā esošām imunizācijas vadlīnijām.
- Uzsākot ārstēšanu ar baricitinibu, zāļu parakstītājiem jāveic pacientu skrīnings attiecībā uz vīrusu hepatītu. Jāizslēdz arī aktīvas tuberkulozes esamība.
- Baricitiniba lietošana ir saistīta ar hiperlipidēmiju; zāļu parakstītājiem jāuzrauga pacienta lipīdu rādītāji un jāārstē hiperlipidēmija, ja tā tiek konstatēta.
- Baricitinibs palielina vēnu trombozes un plaušu embolijas risku. Pacienti ar zināmiem DVT/PE riska faktoriem, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, baricitinibs jālieto piesardzīgi. Pacienti jānorāda, ka tad, ja rodas DVT/PE pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības.
- Pacienti, kuri lieto JAK inhibitorus, ieskaitot baricitinibu, var būt paaugstināts MACE risks. Pacienti no 65 gadu vecuma, kā arī pacienti, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši vai kuriem ir citi kardiovaskulārā riska faktori, baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.
- Ziņots, ka JAK inhibitorus, tai skaitā baricitinibu, saņēmušajiem pacientiem ir bijuši limfomas un citu ļaundabīgu audzēju gadījumi. Pacienti no 65 gadu vecuma, kā arī pacienti, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši vai kuriem ir citi ļaundabīgu audzēju riska faktori (piemēram, ļaundabīgs audzējs vai ļaundabīgs audzējs anamnēzē), baricitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.
- Baricitinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā, jo preklīniskie dati liecināja par samazinātu augļa augšanu un anomālijām. Ārstiem reproduktīvā vecuma sievietēm jānorāda, ka ārstēšanas laikā un nedēļu pēc tās noslēguma jālieto kontracepcija. Ja ir aizdomas par plānotu grūtniecību, ārstēšana ar baricitinibu jāpārtrauc.
- Pacienta brīdinājuma kartītes mērķis un lietošana.

Pacienta brīdinājuma kartītē ir jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem punktiem:

- Ārstēšana ar baricitinibu var palielināt infekciju un vīrusu reaktivācijas risku, kas var kļūt nopietnas, ja tās neārstē.
- Infekciju pazīmes vai simptomi, tai skaitā vispārējie simptomi un tuberkulozei un jostas rozei raksturīgās pazīmes un simptomi; brīdinājums pacientiem, ka par infekciju liecinošu pazīmju vai simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

- Pacienti nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas miokarda infarkta vai insulta pazīmes un simptomi.
- Baricitinibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm ir jāinformē ārsts, ja viņām iestājas grūtniecība (vai viņas vēlas, lai tā iestājas).
- Baricitinibs var izraisīt asins recekļa veidošanos kājā, un tas var nonākt plaušās; sniegts pazīmju un simptomu apraksts, kā arī brīdinājums, ka pacientam nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par asins recekļa rašanos.
- Baricitinibs var izraisīt nemelanomas ādas vēzi, un pacientam ir jāinformē savs ārsts, ja terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats.
- Zāļu parakstītāja kontaktinformācija.
- Norāde, ka Pacienta brīdinājuma kartīte pacientam vienmēr jānēsā līdz un jāiedod citiem viņa ārstēšanā iesaistītajiem veselības aprūpes speciālistiem.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**1 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTES****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes
baricitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 mg baricitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkoto tablešu
28 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1170/017 (14 apvalkoto tablešu)
EU/1/16/1170/018 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/019 (28 x 1 apvalkotā tablete)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olumiant 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
1 MG APVALKOTO TABLEŠU KALENDĀRBLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 1 mg tabletes
baricitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 1 MG APVALKOTĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 1 mg tabletes
baricitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

2 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 2 mg apvalkotās tabletes
baricitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2 mg baricitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkoto tablešu
28 apvalkotās tabletes
35 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
84 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1170/001	(14 apvalkoto tablešu)
EU/1/16/1170/002	(28 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 apvalkotā tablete)
EU/1/16/1170/004	(35 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/005	(56 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/006	(84 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 apvalkotā tablete)
EU/1/16/1170/008	(98 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olumiant 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
2 MG APVALKOTO TABLEŠU KALENDĀRBLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 2 mg tabletes
baricitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 2 MG APVALKOTĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 2 mg tabletes
baricitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

4 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 4 mg apvalkotās tabletes
baricitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 4 mg baricitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkoto tablešu
28 apvalkotās tabletes
35 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
84 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1170/009	(14 apvalkoto tablešu)
EU/1/16/1170/010	(28 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 apvalkotā tablete)
EU/1/16/1170/012	(35 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/013	(56 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/014	(84 apvalkotās tabletes)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 apvalkotā tablete)
EU/1/16/1170/016	(98 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Olumiant 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
4 MG APVALKOTO TABLEŠU KALENDĀRBLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 4 mg tabletes
baricitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI 4 MG APVALKOTĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 4 mg tabletes
baricitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SUSPENSIJAS IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
baricitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 2 mg baricitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

nātrija benzoāts (E211), sorbīts (E420), šķīdums (kristālus veidojošs), benzilspirts (E1519). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

suspensija iekšķīgai lietošanai

30 ml

7,5 ml

Katrā kastītē ir 1 pudele, 1 graduēta šļirce un 1 pudelē iespiežams adapteris.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms katras lietošanas reizes kārtīgi kratiet zāļu pudeli vismaz 10 sekundes, lai pilnībā samaisītu suspensiju. Sakratiet vēlreiz, ja pudele ir stāvējusi ilgāk nekā 15 minūtes.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas: izlietot 90 dienu laikā. Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pēc pirmās atvēršanas: uzglabāt pudeli vertikāli 10 – 30°C temperatūrā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1170/020

EU/1/16/1170/021

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Olumiant 2 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
SUSPENSIJAS IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI PUDELES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
baricitinibum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 ml
7,5 ml

6. CITA

Atvēršanas datums: _____

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes

Olumiant 2 mg apvalkotās tabletes

Olumiant 4 mg apvalkotās tabletes

baricitinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Olumiant un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Olumiant lietošanas
3. Kā lietot Olumiant
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Olumiant
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Olumiant un kādam nolūkam to lieto

Olumiant satur aktīvo vielu baricitinibu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par Janus kināzes inhibitoriem, kas palīdz mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Olumiant lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir vidēji smags līdz smags reimatoīdais artrīts – locītavu iekaisuma slimība, ja iepriekš veikta ārstēšana nav iedarbojusies pietiekami labi vai nav bijusi panesama. Olumiant var lietot vienu pašu vai kopā ar dažām citām zālēm, kā piemēram, metotreksātu.

Olumiant darbojas, mazinot organismā par Janus kināzi dēvētā enzīma, kas ir iesaistīts iekaisuma norisē, darbību. Mazinot šī enzīma aktivitāti, Olumiant palīdz mazināt locītavu sāpes, stīvumu un pietūkumu, nogurumu, kā arī palīdz palēnināt locītavu kaulu un skrimšļu bojājuma rašanos. Šī ietekme var palīdzēt Jums veikt ierastās ikdienas aktivitātes un tādējādi uzlabot ar veselību saistīto dzīves kvalitāti pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Atopiskais dermatīts

Olumiant lieto, lai ārstētu bērnus no 2 gadu vecuma, pusaudžus un pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, ko sauc arī par atopisko ekzēmu. Olumiant var lietot kopā ar citām ekzēmas ārstēšanai paredzētām zālēm, kuras uzklāj uz ādas, vai arī atsevišķi.

Olumiant darbojas, mazinot par Janus kināzi saukta, iekaisuma norisē iesaistīta enzīma darbību. Mazinot šī enzīma aktivitāti, Olumiant palīdz uzlabot ādas stāvokli un mazina niezi. Olumiant palīdz arī mazināt (niezes izraisītos) miega traucējumus un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti. Pierādīts, ka Olumiant mazina ar atopisko dermatītu saistītās ādas sāpes, trauksmi un depresiju.

Plankumainā plikgalvība (*alopecia areata*)

Olumiant lieto smagas plankumainās plikgalvības (*alopecia areata*) ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem; tā ir autoimūna slimība, kurai raksturīga galvas matainās daļas, sejas un

dažkārt arī citu ķermeņa zonu matu iekaisīga izkrišana bez rētu veidošanās, un tā var būt atkārtota un progresējoša.

Olumiant darbojas, samazinot par “Janusa kināzi” saukta un iekaisuma norisē iesaistīta enzīma aktivitāti organismā. Samazinot šī enzīma aktivitāti, Olumiant veicina matu ataugšanu galvas matainajā daļā, uz sejas un citām slimības skartām ķermeņa zonām.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, ar entezītu saistīts artrīts un juvenils psoriātisks artrīts

Olumiant lieto, lai ārstētu aktīvu poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu – iekaisīgu locītavu slimību – bērniem no 2 gadu vecuma.

Olumiant lieto arī, lai ārstētu aktīvu, ar entezītu saistītu artrītu – iekaisīgu locītavu, kā arī saišu un kaulu savienojuma vietu slimību – bērniem no 2 gadu vecuma.

Olumiant lieto arī, lai ārstētu aktīvu juvenilu psoriātisko artrītu – stāvokli, kam raksturīga iekaisīga locītavu slimība un ko bieži pavada psoriāze – bērniem no 2 gadu vecuma.

Olumiant var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar metotreksātu.

2. Kas Jums jāzina pirms Olumiant lietošanas

Nelietojiet Olumiant šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret baricitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms ārstēšanas ar Olumiant un tās laikā, ja Jums:

- ir vairāk par 65 gadiem. Pacientiem vecumā no 65 gadiem var būt augstāks infekciju, sirdsdarbības traucējumu (tai skaitā sirdslēkmes) un dažu vēža formu risks. Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots.
- Ir infekcija vai Jūs bieži inficējaties. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, stiprāks nogurums nekā parasti vai ar zobiem saistītas problēmas, jo tās var būt infekcijas pazīmes. Olumiant var mazināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām un var pastiprināt esošo infekciju vai palielināt jaunas infekcijas rašanās iespējamību. Ja Jums ir diabēts vai ja esat 65 gadus vecs vai vecāks, Jums var būt palielināta infekciju iespējamība;
- pašlaik ir vai iepriekš ir bijusi tuberkuloze. Jums var būt jāveic tuberkulozes pārbaudes pirms Olumiant lietošanas. Pastāstiet ārstam, ja Jums Olumiant lietošanas laikā rodas pastāvīgs klepus, drudzis, svīšana naktī vai ķermeņa masas zudums, jo tās var būt tuberkulozes pazīmes;
- ir bijusi herpes infekcija (jostas roze), jo Olumiant var ļaut tai atjaunoties. Pastāstiet ārstam, ja Jums Olumiant lietošanas laikā rodas sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūšļiem, jo tās var būt jostas rozes pazīmes;
- pašlaik ir vai iepriekš ir bijis B vai C hepatīts;
- ir paredzēts veikt vakcināciju. Olumiant lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteikta veida (dzīvas) vakcīnas;
- ir vai ir bijis vēzis, Jūs smēķējat vai agrāk esat smēķējis, jo Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots;
- ir vāja aknu darbība;
- ir vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, jo Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots;
- ir iepriekš bijuši asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušu vēnās (plaušu embolija) vai ir paaugstināts minēto patoloģiju risks (piemēram, ja Jums nesen ir veikta plaša ķirurģiska operācija, ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus vai hormonu aizstājterapijas līdzekļus vai ja Jums vai kādam no Jūsu tuviem radniekiem ir atklāti asins recēšanas

traucējumi). Ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots. Informējiet ārstu, ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūšu kurvī vai muguras augšdaļā, roku vai kāju tūska, kāju sāpes vai jutīgums vai kāju vai roku ādas apsārtums vai krāsas izmaiņas, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins recekļiem vēnās;

- ir bijis divertikulīts (resnās zarnas iekaisuma veids) vai čūlas kuņģī vai zarnās (skatīt 4. punktu).
- ar Olumiant ārstētiem pacientiem novēroti nemelanomas tipa ādas vēža gadījumi. Olumiant lietošanas laikā Jūsu ārsts var ieteikt regulāru ādas pārbaudi. Ja terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats, informējiet par to savu ārstu.

Pamanot jebkuru no šeit uzskaitītajām blakusparādībām, Jums nekavējoties jāinformē ārsts:

- svīļpoši trokšņi krūšu kurvī,
- smags reibonis vai neskaidra sajūta galvā,
- lūpu, mēles vai rīkles pietūkums,
- nātrene (nieze vai izsitumi uz ādas),
- stipras sāpes vēderā, īpaši kopā ar drudzi, sliktu dūšu un vemšanu,
- spēcīgas sāpes vai spiediena sajūta krūšu kurvī (kas var izplatīties uz rokām, žokli, kaklu, muguru),
- elpas trūkums,
- auksti sviedri,
- vājums vienā rokā un/vai kājā,
- neskaidra runa.

Jums pirms Olumiant lietošanas uzsākšanas vai tās laikā var būt jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), mazs balto asins šūnu skaits (neitropēnija vai limfopēnija), augsts taukvielu (holesterīna) līmenis asinīs vai augsts aknu enzīmu līmenis, lai nodrošinātu, ka ārstēšana ar Olumiant neizraisa problēmas.

Bērni un pusaudži

Ja iespējams, bērniem un pusaudžiem pirms Olumiant lietošanas jābūt saņēmušiem visas nepieciešamās vakcīnas.

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem.

Nedodiet šīs zāles bērniem ar plankumaino plikgalvību, kuri jaunāki par 12 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir < 30 kg, jo nav informācijas par to lietošanu šīs slimības gadījumā.

Citas zāles un Olumiant

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pirms Olumiant lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat šīs zāles:

- probenecīdu (podagras ārstēšanai), jo šīs zāles var paaugstināt Olumiant līmeni asinīs. Ja Jūs lietojat probenecīdu, Olumiant ieteicamā deva pieaugušajiem ir 2 mg vienreiz dienā, bet bērniem un pusaudžiem šī deva jāsamazina uz pusi;
- injicējamās pretreimatisma zāles;
- injicējamās zāles, kas nomāc imūnsistēmu, tai skaitā tā sauktos bioloģiskos mērķterapijas līdzekļus (antivielas);
- zāles, ko lieto organisma imūnās atbildes reakcijas kontrolēšanai, piemēram, azatiopriņu, takrolīmu vai ciklosporīnu;
- citas zāles, kas pieder pie Janus kināzes inhibitoru grupas;
- zāles, kas var paaugstināt divertikulīta risku, piemēram, nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (šīs zāles parasti lieto muskuļu vai locītavu sāpju un/vai iekaisuma ārstēšanai) un/vai opioīdus (tos lieto stipru sāpju ārstēšanai), un/vai kortikosteroīdus (tos parasti lieto iekaisuma stāvokļu ārstēšanai) (skatīt 4. punktu);

- zāles diabēta ārstēšanai vai, ja Jums ir cukura diabēts. Ārsts var izlemt, vai ārstēšanas laikā ar Olumiant Jums nepieciešams lietot mazāk pretdiabēta zāļu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jālieto efektīva kontracepcija, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās Olumiant lietošanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās Olumiant devas lietošanas. Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, jo Olumiant nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Jūs nedrīkstat lietot Olumiant barošanas ar krūti laikā, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jūs barosiet bērnu ar krūti vai lietosiet Olumiant. Jūs nedrīkstat darīt abas lietas vienlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Olumiant neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Olumiant satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Olumiant

Ārstēšana jāsāk ārstam, kuram ir pieredze Jūsu slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, atopisko dermatītu vai plankumaino plikgalvību

Ieteicamā deva ir 4 mg vienreiz dienā. Ārsts Jums var dot mazāku devu – 2 mg dienā, īpaši tad, ja esat vecāks par 65 gadiem vai Jums ir palielināts infekciju, asins recekļu, nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu vai vēža risks.

Ja zāles darbojas labi, Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu samazināt devu.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, Olumiant ieteicamā deva ir 2 mg vienreiz dienā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem ar atopisko dermatītu, poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un juvenīlu psoriātisko artrītu

Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg ieteicamā deva ir 4 mg vienreiz dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 30 kg ieteicamā deva ir 2 mg vienreiz dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, Olumiant ieteicamā deva jāsamazina uz pusi.

Pusaudžiem ar plankumaino plikgalvību

Ieteicamā deva pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg ir 4 mg vienreiz dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, Olumiant ieteicamā deva ir uz pusi jāsamazina.

Pediatriskiem pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, tās var disperģēt ūdenī:

- Veselu tableti jāieliek trauciņā ar 5–10 ml istabas temperatūras ūdens, un trauciņa saturs ar aļveida kustībām uzmanīgi jāsakalo, lai tablete sadalītos. Tabletes disperģēšana, veidojoties

duļķainai iesārtai suspensijai, var aizņemt ne vairāk kā 10 minūtes. Var rasties nedaudz nogulšņu.

- Pēc tabletes disperģēšanas trauciņa saturs vēlreiz ar aplveida kustībām jāsaskalo, un visa suspensija tūlīt jāizdzer.
- Trauciņā jāielej 5–10 ml istabas temperatūras ūdens, ar aplveida kustībām jāsaskalo, lai savāktu atlikušās zāles, un viss maisījums tūlīt jāizdzer, lai būtu droši, ka ir saņemta pilna deva.

Tabletes disperģēšanai drīkst izmantot tikai ūdeni.

Pēc tabletes disperģēšanas ūdenī tā jāizlieto ne vēlāk kā pēc 4 stundām, uzglabājot istabas temperatūrā. Ja tablete ir disperģēta ūdenī, bet izdzerta tikai daļa disperģētās devas, jāgaida līdz nākamajai dienai, lai lietotu nākamo plānoto devu.

Lietošanas veids

Olumiant ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Jums tablete jānorij, uzdzerot ūdeni.

Jūs varat lietot tabletes ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēšanas. Lai būtu vieglāk atcerēties par Olumiant lietošanu, Jūs varat to lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Ja esat lietojis Olumiant vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Olumiant vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Jums var rasties dažas no 4. punktā aprakstītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Olumiant

- Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties.
- Ja esat aizmirsis lietot devu visu dienu, vienkārši izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet tikai vienu devu kā ierasts nākamajā dienā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Olumiant

Nepārtrauciet Olumiant lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Infekcija, piemēram, jostas roze un pneimonija, kas var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

Pastāstiet ārstam vai nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums rodas šādi simptomi, kas var būt šādu slimību pazīmes:

- jostas roze (*herpes zoster*): sāpīgi ādas izsitumi ar pūšļiem un drudzis (atopiskā dermatīta gadījumā radās ļoti reti, plankumainās plikgalvības gadījumā - retāk).
- Pneimonija: ilgstošs klepus, drudzis, elpas trūkums un nogurums (atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā šīs bija retāk sastopamas blakusparādības);

Smaga pneimonija un smaga jostas roze bija retāk sastopamas.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- rīkles un deguna infekcijas;
- augsts taukvielu (holesterīna) līmenis asinīs, par ko liecina asins analīzes.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- aukstumpumpas (*herpes simplex*);
- infekcija, kas izraisa gremošanas traucējumus vai caureju (gastroenterīts);
- urīnceļu infekcija;
- liels trombocītu (asinsrecē iesaistīto šūnu) skaits, par ko liecina asins analīzes (atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā radās retāk);
- galvassāpes;
- slikta dūša (atopiskā dermatīta gadījumā radās retāk);
- vēdersāpes (plankumainās plikgalvības gadījumā radās retāk);
- augsts aknu enzīmu līmenis, par ko liecina asins analīzes (atopiskā dermatīta gadījumā radās retāk);
- izsitumi;
- akne (reimatoīdā artrīta gadījumā radās retāk);
- paaugstināts enzīma kreatīna kināzes līmenis, ko var atklāt asins analīzēs (reimatoīdā artrīta gadījumā radās retāk);
- matu maisiņu iekaisums (pietūkums), īpaši galvas matainās daļas zonās, kas saistītas ar matu ataugšanu (novēro plankumainās plikgalvības gadījumā).

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaits, par ko liecina asins analīzes;
- augsts taukvielu (triglicerīdu) līmenis asinīs, par ko liecina asins analīzes;
- augsts aknu enzīmu līmenis, kas redzams asins analīzēs (plankumainās plikgalvības gadījumā radās bieži);
- ķermeņa masas palielināšanās;
- sejas pietūkums;
- nātrene;
- asins recekļi plaušu asinsvados;
- asins recekļi kāju vai iegurņa vēnās, ko sauc par dziļo vēnu trombozi (DVT);
- divertikulīts (sāpīgs zarnu gļotādā esošo mazo kabatiņu iekaisums).

Bērni un pusaudži

- **Juvenils idiopātisks poliatrīts, ar entezītu saistīts artrīts un juvenils psoriātisks artrīts.** Pētījumā bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem bija poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, ar entezītu saistīts artrīts vai juvenils psoriātisks artrīts, ļoti bieži bija galvassāpes, un bieži bija mazs leukocītu skaits asinīs un asins recekļi plaušās (katrs pa vienam no 82 bērniem).
- **Atopiskais dermatīts bērniem.** Blakusparādības, kādas tika novērotas pētījumā par bērniem ar atopisko dermatītu vecumā no 2 gadiem, neatšķīrās no pieaugušiem pacientiem novērotajām blakusparādībām, izņemot mazu balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaitu, kas bērniem radās biežāk nekā pieaugušajiem.
- **Pusaudži ar plankumaino plikgalvību.** Pētījumā 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ar plankumaino plikgalvību blakusparādības bija tādas pašas kā pieaugušiem pacientiem, izņemot akni un mazu balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaitu, ko novēroja biežāk nekā pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Olumiant

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc "EXP"
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Olumiant satur

- Aktīvā viela ir baricitinibs. Katra tablete satur 1, 2 vai 4 miligramus baricitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktā "Olumiant satur nātriju), magnija stearāts, mannīts, sarkanais dzelzs oksīds (E172), lecitīns (sojas) (E322), makrogols, poli(vinilspirts), talks un titāna dioksīds (E171).

Olumiant ārējais izskats un iepakojums

Olumiant 1 mg apvalkotās tabletes ir ļoti gaiši sārtas, apaļas 6,75 mm tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "1" otrā pusē.

Olumiant 2 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sārtas, iegarenas 9 x 7,5 mm tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "2" otrā pusē.

Olumiant 4 mg apvalkotās tabletes ir vidēji sārtas, apaļas 8,5 mm tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "4" otrā pusē.

Tabletes ir noapaļotas un tām ir iedobes vieglākai satveršanai.

Olumiant 1 mg ir pieejamas pa 14 un 28 tabletēm kalendārbliesteros un 28 x 1 tabletei perforētos dozējamo vienību blisteros. Olumiant 2 mg un 4 mg ir pieejamas blisteros pa 14, 28, 35, 56, 84 un 98 tabletēm kalendārbliesteros un 28 x 1 un 84 x 1 tabletēm perforētos dozējamo vienību blisteros. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lūdzu, noplēsiet šo iepakojumam pievienotās lietošanas instrukcijas daļu un nēsājiet līdzi.

Informācija pacientiem par OLUMIANT (baricitinibu)

Šajā dokumentā ir iekļauta nozīmīga informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Olumiant un tās laikā.

Nēsājiet šo informāciju līdzi un iepazīstiniet ar to citus Jūsu medicīniskajā aprūpē vai ārstēšanā iesaistītos veselības aprūpes speciālistus.

Jūsu vārds, uzvārds:

Ārsta (kurš parakstījis Olumiant) vārds, uzvārds:

Ārsta tālruņa numurs:

Grūtniecība:

- Nelietojiet Olumiant, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.
- Izmantojiet efektīvu kontracepciju Olumiant lietošanas laikā (un 1 nedēļu pēc tam, ja Jūs pārtraucat ārstēšanu).
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība (vai Jūs vēlētos, lai tā Jums iestājas).

Infekcijas:

Olumiant var pastiprināt esošu infekciju vai palielināt Jums jaunas infekcijas vai vīrusu reaktivācijas iespējamību. Ja Jums ir cukura diabēts vai Jūsu vecums pārsniedz 65 gadus, Jums var palielināties infekciju iespējamība. Infekcija var kļūt nopietna, ja to neārstē. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas infekcijas simptomi, piemēram:

- drudzis, brūces, stiprāks nogurums nekā parasti vai ar zobiem saistītas problēmas;
- nepārejošs klepus, svīšana naktī un ķermeņa masas zudums. Tie var būt tuberkulozes (plaušu infekcijas slimības) simptomi;
- sāpīgi ādas izsitumi ar pūšļiem. Tā var būt jostas rozes pazīme.

Nemelanomas ādas vēzis:

Olumiant lietojošiem pacientiem novēroti nemelanomas tipa ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats, informējiet par to savu ārstu.

Asins recekli:

Olumiant var izraisīt traucējumus, kuru gadījumā kājā izveidojas asins receklis, kas var nonākt plaušās. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- pietūkums vai sāpes vienā kājā vai rokā;
- siltuma sajūta vai apsārtums vienā kājā vai rokā;
- negaidīts elpas trūkums;

	• ātra elpošana; • sāpes krūšu kurvī. <u>Sirdslēkme vai insults</u> Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem: • spēcīgas sāpes vai spiedoša sajūta krūšu kurvī (kas var izplatīties uz rokām, žokli, kaklu, muguru); • elpas trūkums; • auksti sviedri; • vājums vienā rokā un/vai kājā; • neskaidra runa.
--	--

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai *baricitinibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Olumiant un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Olumiant lietošanas
3. Kā lietot Olumiant
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Olumiant
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Olumiant un kādam nolūkam to lieto

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai satur aktīvo vielu baricitinibu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par Janus kināzes inhibitoriem, kas palīdz mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Olumiant lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir vidēji smags līdz smags reimatoīdais artrīts – locītavu iekaisuma slimība, ja iepriekš veiktā ārstēšana nav iedarbojusies pietiekami labi vai nav bijusi panesama. Olumiant var lietot vienu pašu vai kopā ar dažām citām zālēm, kā piemēram, metotreksātu.

Olumiant darbojas, mazinot organismā par Janus kināzi dēvētā enzīma, kas ir iesaistīts iekaisuma norisē, darbību. Mazinot šī enzīma aktivitāti, Olumiant palīdz mazināt locītavu sāpes, stīvumu un pietūkumu, nogurumu, kā arī palīdz palēnināt locītavu kaulu un skrimšļu bojājuma rašanos. Šī ietekme var palīdzēt Jums veikt ierastās ikdienas aktivitātes un tādējādi uzlabot ar veselību saistīto dzīves kvalitāti pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Atopiskais dermatīts

Olumiant lieto, lai ārstētu bērnus no 2 gadu vecuma, pusaudžus un pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, ko sauc arī par atopisko ekzēmu. Olumiant var lietot kopā ar citām ekzēmas ārstēšanai paredzētām zālēm, kuras uzklāj uz ādas, vai arī atsevišķi.

Olumiant darbojas, mazinot par Janus kināzi saukta, iekaisuma norisē iesaistīta enzīma darbību. Mazinot šī enzīma aktivitāti, Olumiant palīdz uzlabot ādas stāvokli un mazina niezi. Olumiant palīdz arī mazināt (niezes izraisītos) miega traucējumus un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti. Pierādīts, ka Olumiant mazina ar atopisko dermatītu saistītās ādas sāpes, trauksmi un depresiju.

Plankumainā plikgalvība (*alopecia areata*)

Olumiant lieto smagas plankumainās plikgalvības (*alopecia areata*) ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem; tā ir autoimūna slimība, kurai raksturīga galvas matainās daļas, sejas un dažkārt arī citu ķermeņa zonu matu iekaisīga izkrišana bez rētu veidošanās, un tā var būt atkārtota un progresējoša.

Olumiant darbojas, samazinot par “Janusa kināzi” saukta un iekaisuma norisē iesaistīta enzīma aktivitāti organismā. Samazinot šī enzīma aktivitāti, Olumiant veicina matu ataugšanu galvas matainajā daļā, uz sejas un citām slimības skartām ķermeņa zonām.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, ar entezītu saistīts artrīts un juvenils psoriātisks artrīts

Olumiant lieto, lai ārstētu aktīvu poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu – iekaisīgu locītavu slimību – bērniem no 2 gadu vecuma.

Olumiant lieto arī, lai ārstētu aktīvu, ar entezītu saistītu artrītu – iekaisīgu locītavu, kā arī saišu un kaulu savienojuma vietu slimību – bērniem no 2 gadu vecuma.

Olumiant lieto arī, lai ārstētu aktīvu juvenilu psoriātisko artrītu – stāvokli, kam raksturīga iekaisīga locītavu slimība un ko bieži pavada psoriāze – bērniem no 2 gadu vecuma.

Olumiant var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar metotreksātu.

2. Kas Jums jāzina pirms Olumiant lietošanas

Nelietojiet Olumiant šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret baricitinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms ārstēšanas ar Olumiant un tās laikā, ja Jums:

- ir vairāk par 65 gadiem. Pacienti vecumā no 65 gadiem var būt augstāks infekciju, sirdsdarbības traucējumu (tai skaitā sirdslēkmes) un dažu vēža formu risks. Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots.
- Ir infekcija vai Jūs bieži inficējaties. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, stiprāks nogurums nekā parasti vai ar zobiem saistītas problēmas, jo tās var būt infekcijas pazīmes. Olumiant var mazināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām un var pastiprināt esošo infekciju vai palielināt jaunas infekcijas rašanās iespējamību. Ja Jums ir diabēts vai ja esat 65 gadus vecs vai vecāks, Jums var būt palielināta infekciju iespējamība;
- pašlaik ir vai iepriekš ir bijusi tuberkuloze. Jums var būt jāveic tuberkulozes pārbaudes pirms Olumiant lietošanas. Pastāstiet ārstam, ja Jums Olumiant lietošanas laikā rodas pastāvīgs klepus, drudzis, svīšana naktī vai ķermeņa masas zudums, jo tās var būt tuberkulozes pazīmes;
- ir bijusi herpes infekcija (jotas roze), jo Olumiant var ļaut tai atjaunoties. Pastāstiet ārstam, ja Jums Olumiant lietošanas laikā rodas sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūšļiem, jo tās var būt jostas rozes pazīmes;
- pašlaik ir vai iepriekš ir bijis B vai C hepatīts;
- ir paredzēts veikt vakcināciju. Olumiant lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteikta veida (dzīvas) vakcīnas;
- ir vai ir bijis vēzis, Jūs smēķējat vai agrāk esat smēķējis, jo Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots;
- ir vāja aknu darbība;
- ir vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, jo Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots;
- ir iepriekš bijuši asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušu vēnās (plaušu embolija) vai ir paaugstināts minēto patoloģiju risks (piemēram, ja Jums nesen ir veikta plaša ķirurģiska operācija, ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus vai hormonu aizstājterapijas līdzekļus vai ja Jums vai kādam no Jūsu tuviem radniekiem ir atklāti asins recēšanas traucējumi). Ārsts ar Jums apspriedīs to, vai Olumiant Jums ir piemērots. Informējiet ārstu, ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūšu kurvī vai muguras

- augšdaļā, roku vai kāju tūska, kāju sāpes vai jutīgums vai kāju vai roku ādas apsārtums vai krāsas izmaiņas, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins recekļiem vēnās;
- ir bijis divertikulīts (resnās zarnas iekaisuma veids) vai čūlas kuņģī vai zarnās (skatīt 4. punktu).
 - ar Olumiant ārstētiem pacientiem novēroti nemelanomas tipa ādas vēža gadījumi. Olumiant lietošanas laikā Jūsu ārsts var ieteikt regulāru ādas pārbaudi. Ja terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats, informējiet par to savu ārstu.

Pamanot jebkuru no šeit uzskaitītajām blakusparādībām, Jums nekavējoties jāinformē ārsts:

- svīļpoši trokšņi krūšu kurvī,
- smags reibonis vai neskaidra sajūta galvā,
- lūpu, mēles vai rīkles pietūkums,
- nātrene (nieze vai izsitumi uz ādas),
- stipras sāpes vēderā, īpaši kopā ar drudzi, sliktu dūšu un vemšanu,
- spēcīgas sāpes vai spiediena sajūta krūšu kurvī (kas var izplatīties uz rokām, žokli, kaklu, muguru),
- elpas trūkums,
- auksti sviedri,
- vājums vienā rokā un/vai kājā,
- neskaidra runa.

Jums pirms Olumiant lietošanas uzsākšanas vai tās laikā var būt jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), mazs balto asins šūnu skaits (neitropēnija vai limfopēnija), augsts taukvielu (holesterīna) līmenis asinīs vai augsts aknu enzīmu līmenis, lai nodrošinātu, ka ārstēšana ar Olumiant neizraisa problēmas.

Bērni un pusaudži

Ja iespējams, bērniem un pusaudžiem pirms Olumiant lietošanas jābūt saņēmušiem visas nepieciešamās vakcīnas.

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem.

Nedodiet šīs zāles bērniem ar plankumaino plikgalvību, kuri jaunāki par 12 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir < 30 kg, jo nav informācijas par to lietošanu šīs slimības gadījumā.

Citas zāles un Olumiant

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pirms Olumiant lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat šīs zāles:

- probenecīdu (podagras ārstēšanai), jo šīs zāles var paaugstināt Olumiant līmeni asinīs. Ja Jūs lietojat probenecīdu, Olumiant ieteicamā deva pieaugušajiem ir 2 mg vienreiz dienā, bet bērniem un pusaudžiem šī deva jāsamazina uz pusi;
- injicējamās pretreimatisma zāles;
- injicējamās zāles, kas nomāc imūnsistēmu, tai skaitā tā sauktos bioloģiskos mērķterapijas līdzekļus (antivielas);
- zāles, ko lieto organisma imūnās atbildes reakcijas kontrolēšanai, piemēram, azatioprīnu, takrolīmu vai ciklosporīnu;
- citas zāles, kas pieder pie Janus kināzes inhibitoru grupas;
- zāles, kas var paaugstināt divertikulīta risku, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (šīs zāles parasti lieto muskuļu vai locītavu sāpju un/vai iekaisuma ārstēšanai) un/vai opioīdus (tos lieto stipru sāpju ārstēšanai), un/vai kortikosteroīdus (tos parasti lieto iekaisuma stāvokļu ārstēšanai) (skatīt 4. punktu);
- zāles diabēta ārstēšanai vai, ja Jums ir cukura diabēts. Ārsts var izlemt, vai ārstēšanas laikā ar Olumiant Jums nepieciešams lietot mazāk pretdiabēta zāļu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jālieto efektīva kontracepcija, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās Olumiant lietošanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās Olumiant devas lietošanas. Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, jo Olumiant nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Jūs nedrīkstat lietot Olumiant barošanas ar krūti laikā, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jūs barosiet bērnu ar krūti vai lietosiet Olumiant. Jūs nedrīkstat darīt abas lietas vienlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Olumiant neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Olumiant satur nātrija benzoātu (E211)

Šīs zāles satur 2,09 mg nātrija benzoāta katrā ml.

Olumiant satur sorbītu (E420)

Šīs zāles satur 105 mg sorbīta katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība (IFN), kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms Jūs lietojat (vai Jūsu bērns saņem) šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Olumiant satur benzilspirtu (E1519)

Šīs zāles satur 0,24 mg benzilspirta katrā ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi). Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Olumiant satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Olumiant

Ārstēšana jāsāk ārstam, kuram ir pieredze Jūsu slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Olumiant suspensija iekšķīgai lietošanai tiek piegādāta pudelē. Tā ir daļa no iepakojuma, kurā ir arī dozēšanas ierīce - perorāla šļirce ar 0,25 ml iedaļām un pudelē iespiežams adapteris. Norādījumus par adaptera un šļirces lietošanu izlasiet kastītē ievietotajā lietošanas norādījumu brošūrā.

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, atopisko dermatītu vai plankumaino plikgalvību

Ieteicamā deva ir 4 mg (2 ml) vienreiz dienā. Ārsts Jums var dot mazāku devu – 2 mg (1 ml) dienā, īpaši tad, ja esat vecāks par 65 gadiem vai Jums ir palielināts infekciju, asins recekļu, nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu vai vēža risks.

Ja zāles darbojas labi, Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu samazināt devu.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, Olumiant ieteicamā deva ir 2 mg (1 ml) vienreiz dienā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem ar atopisko dermatītu, poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un juvenīlu psoriātisko artrītu

Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg ieteicamā deva ir 4 mg (2 ml) vienreiz dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 30 kg ieteicamā deva ir 2 mg (1 ml) vienreiz dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, Olumiant ieteicamā deva jāsamazina uz pusi.

Pusaudžiem ar plankumaino plikgalvību

Ieteicamā deva pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg ir 4 mg (2 ml) vienreiz dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, Olumiant ieteicamā deva ir uz pusi jāsamazina.

Lietošanas veids

Olumiant ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Jūs varat lietot Olumiant ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēšanas. Ārsts vai farmaceits Jums ieteiks, kā zāles var samaisīt ar pienu, apelsīnu sulu vai ūdeni. Lai būtu vieglāk atcerēties par Olumiant lietošanu, Jūs varat to lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nozīmēto devu var ievadīt caur enterālās barošanas zondēm. Ievērojiet ārsta un/vai farmaceita norādījumus par Olumiant ievadīšanu caur barošanas zondi.

Ja esat lietojis Olumiant vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Olumiant vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Jums var rasties dažas no 4. punktā aprakstītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Olumiant

- Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties.
- Ja esat aizmirsis lietot devu visu dienu, vienkārši izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet tikai vienu devu kā ierasts nākamajā dienā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Olumiant

Nepārtrauciet Olumiant lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Infekcija, piemēram, jostas roze un pneimonija, kas var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

Pastāstiet ārstam vai nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums rodas šādi simptomi, kas var būt šādu slimību pazīmes:

- jostas roze (*herpes zoster*): sāpīgi ādas izsitumi ar pūšļiem un drudzis (atopiskā dermatīta gadījumā radās ļoti reti, plankumainās plikgalvības gadījumā - retāk).
- Pneimonija: ilgstošs klepus, drudzis, elpas trūkums un nogurums (atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā šīs bija retāk sastopamas blakusparādības);

Smaga pneimonija un smaga jostas roze bija retāk sastopamas.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- rīkles un deguna infekcijas;
- augsts taukvielu (holesterīna) līmenis asinīs, par ko liecina asins analīzes.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- aukstumpumpas (*herpes simplex*);
- infekcija, kas izraisa gremošanas traucējumus vai caureju (gastroenterīts);
- urīnceļu infekcija;
- liels trombocītu (asinsrecē iesaistīto šūnu) skaits, par ko liecina asins analīzes (atopiskā dermatīta un plankumainās plikgalvības gadījumā radās retāk);
- galvassāpes;
- slikta dūša (atopiskā dermatīta gadījumā radās retāk);
- vēdersāpes (plankumainās plikgalvības gadījumā radās retāk);
- augsts aknu enzīmu līmenis, par ko liecina asins analīzes (atopiskā dermatīta gadījumā radās retāk);
- izsitumi;
- akne (reimatoīdā artrīta gadījumā radās retāk);
- paaugstināts enzīma kreatīna kināzes līmenis, ko var atklāt asins analīzēs (reimatoīdā artrīta gadījumā radās retāk);
- matu maisiņu iekaisums (pietūkums), īpaši galvas matainās daļas zonās, kas saistītas ar matu ataugšanu (novēro plankumainās plikgalvības gadījumā).

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- mazs balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaits, par ko liecina asins analīzes;
- augsts taukvielu (triglicerīdu) līmenis asinīs, par ko liecina asins analīzes;
- augsts aknu enzīmu līmenis, kas redzams asins analīzēs (plankumainās plikgalvības gadījumā radās bieži);
- ķermeņa masas palielināšanās;
- sejas pietūkums;
- nātrene;
- asins recekļi plaušu asinsvados;
- asins recekļi kāju vai iegurņa vēnās, ko sauc par dziļo vēnu trombozi (DVT);
- divertikulīts (sāpīgs zarnu gļotādā esošo mazo kabatiņu iekaisums).

Bērni un pusaudži

- **Juvenils idiopātisks poliartrīts, ar entezītu saistīts artrīts un juvenils psoriātisks artrīts.** Pētījumā bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem bija poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, ar entezītu saistīts artrīts vai juvenils psoriātisks artrīts, ļoti bieži bija galvassāpes, un bieži bija mazs leukocītu skaits asinīs un asins recekļi plaušās (katrs pa vienam no 82 bērniem).
- **Atopiskais dermatīts bērniem.** Blakusparādības, kādas tika novērotas pētījumā par bērniem ar atopisko dermatītu vecumā no 2 gadiem, neatšķīrās no pieaugušiem pacientiem novērotajām blakusparādībām, izņemot mazu balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaitu, kas bērniem radās biežāk nekā pieaugušajiem.
- **Pusaudži ar plankumaino plikgalvību.** Pētījumā 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ar plankumaino plikgalvību blakusparādības bija tādas pašas kā pieaugušiem pacientiem, izņemot akni un mazu balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaitu, ko novēroja biežāk nekā pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Olumiant

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc "EXP" Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet zāles, ja pudele ir bijusi atvērta ilgāk nekā 90 dienas.

Pēc pirmreizējās atvēršanas uzglabājiet pudeli vertikāli un glabājiet šīs zāles 10-30°C temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Olumiant satur

- Aktīvā viela ir baricitinibs. Katrs ml satur 2 mg baricitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir ksantāna sveķi [(E415)], mikrokristāliskā celuloze [(E460)], karmelozes nātrijs sāls [(E466)], citronskābes monohidrāts [(E330)], nātrijs citrāts [(E331)], nātrijs benzoāts [(E211)], koloidālais bezūdens silīcijs dioksīds [(E551)], sorbīta šķīdums (kristālus veidojošs) [(E420)], polisorbāts 80 [(E433)], sukraloze [(E955)], 30 % simetikona emulsija (kas satur dimetilpolisiloksānu [(E900)], metilcelulozi [(E461)], sorbīnskābi [(E200)], ūdeni), apelsīnu aromatizētājs [(kas satur propilēnglikolu (E1520)], benzilspirtu [(E1519)] un aromatizētājus---)], attīrīts ūdens. Vairāk informācijas par nātrijs benzoātu, sorbītu, benzilspirtu un nātriju skatīt 2. punktā, "Olumiant satur".

Olumiant ārējais izskats un iepakojums

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai ir balta līdz praktiski balta ūdens suspensija.

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai 7,5 ml pudelē: Olumiant ir iepakots pudelē, kas satur 7,5 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai un kurai ir bērniem neatverama aizdare, pudele ir ievietota kastītē. Katrā kastītē ir viena pudele, 1 ml graduēta šļirce ar 0,25 ml iedaļām un pudelē iespiežams adapteris.

Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai 30 ml pudelē: Olumiant ir iepakots pudelē, kas satur 30 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai un kurai ir bērniem neatverama aizdare, pudele ir ievietota kastītē. Katrā kastītē ir viena pudele, 2 ml graduēta šļirce ar 0,25 ml iedaļām un pudelē iespiežams adapteris.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nīderlande.

Ražotājs

Delpharm Huningue S.A.S, 26 rue de la Chapelle, Huningue, 68330, Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lūdzu, noplēsiet šo iepakojumam pievienotās lietošanas instrukcijas daļu un nēsājiet līdzi.

Informācija pacientiem par OLUMIANT (baricitinibu)

Šajā dokumentā ir iekļauta nozīmīga informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Olumiant un tās laikā.

Nēsājiet šo informāciju līdzi un iepazīstiniet ar to citus Jūsu medicīniskajā aprūpē vai ārstēšanā iesaistītos veselības aprūpes speciālistus.

Jūsu vārds, uzvārds:

Ārsta (kurš parakstījis Olumiant) vārds, uzvārds:

Ārsta tālruņa numurs:

Grūtniecība:

- Nelietojiet Olumiant, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.
- Izmantojiet efektīvu kontracepciju Olumiant lietošanas laikā (un 1 nedēļu pēc tam, ja Jūs pārtraucat ārstēšanu).
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība (vai Jūs vēlētos, lai tā Jums iestājas).

Infekcijas:

Olumiant var pastiprināt esošu infekciju vai palielināt Jums jaunas infekcijas vai vīrusu reaktivācijas iespējamību. Ja Jums ir cukura diabēts vai Jūsu vecums pārsniedz 65 gadus, Jums var palielināties infekciju iespējamība. Infekcija var kļūt nopietna, ja to neārstē. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas infekcijas simptomi, piemēram:

- drudzis, brūces, stiprāks nogurums nekā parasti vai ar zobiem saistītas problēmas;
- nepārejošs klepus, svīšana naktī un ķermeņa masas zudums. Tie var būt tuberkulozes (plaušu infekcijas slimības) simptomi;
- sāpīgi ādas izsitumi ar pūšļiem. Tā var būt jostas rozes pazīme.

Nemelanomas ādas vēzis:

Olumiant lietojošiem pacientiem novēroti nemelanomas tipa ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats, informējiet par to savu ārstu.

Asins recekli:

Olumiant var izraisīt traucējumus, kuru gadījumā kājā izveidojas asins receklis, kas var nonākt plaušās. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- pietūkums vai sāpes vienā kājā vai rokā;
- siltuma sajūta vai apsārtums vienā kājā vai rokā;
- negaidīts elpas trūkums;

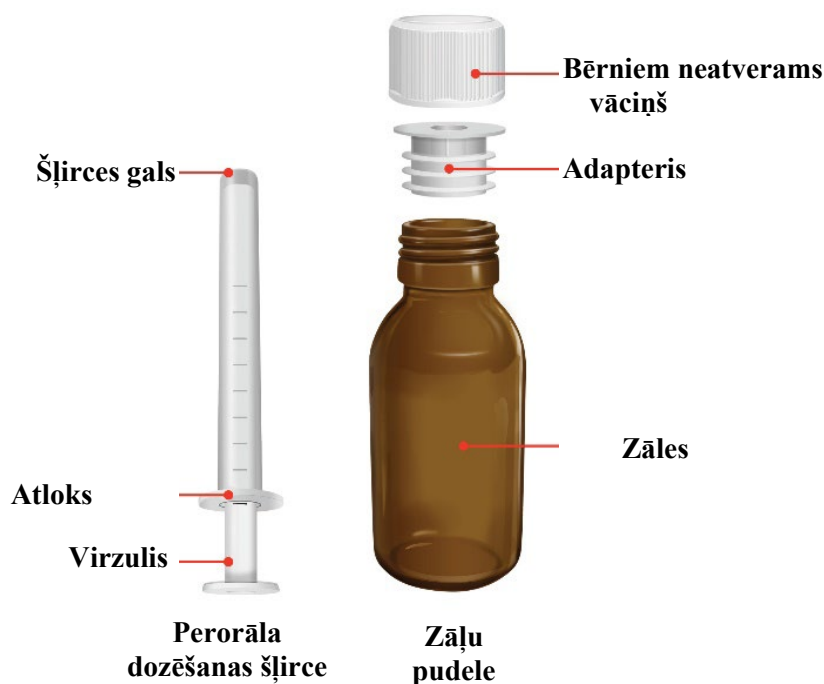
	• ātra elpošana; • sāpes krūšu kurvī. <u>Sirdslēkme vai insults</u> Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem: • spēcīgas sāpes vai spiedoša sajūta krūšu kurvī (kas var izplatīties uz rokām, žokli, kaklu, muguru); • elpas trūkums; • auksti sviedri; • vājums vienā rokā un/vai kājā; • neskaidra runa.
--	--

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU
Olumiant 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
baricitinibum

Pirms OLUMIANT suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus detalizētos norādījumus.

Šie norādījumi par lietošanu satur informāciju par OLUMIANT suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanu.

Olumiant suspensijas iekšķīgai lietošanai ievadišanas sistēmas daļas



SVARĪGA INFORMĀCIJA, KAS JUMS JĀZINA PIRMS OLUMIANT SUSPENSIJAS IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI LIETOŠANAS

! Adapteris rada AIZRĪŠANĀS BĪSTAMĪBU – mazas detaļas. Nepievienojiet perorālo dozēšanas šļirci adapterim, kamēr adapteris nav pilnībā ievietots pudelē. Lai nodrošinātu drošu lietošanu, tas ir jāievieto pudelē pilnībā. Lietot tikai pieaugušā uzraudzībā.

Neļaujiet bērnam lietot zāles bez Jūsu palīdzības.

Nelietojiet, ja pudele, adapteris vai perorālā dozēšanas šļirce ir bojāta.

Nelietojiet zāles, ja pudele ir bijusi atvērta ilgāk nekā **90 dienas**. Lai uzzinātu, kā rīkoties ar zālēm, kuras nelietojat, izlasiet sadaļu “Iznīcināšana”.

Šeit ierakstiet pudeles pirmās atvēršanas datumu: _____

Nemazgājiet perorālo dozēšanas šļirci ar ziepēm vai mazgāšanas līdzekli. Norādījumus par tīrīšanu skatīt 4.b-4.c solī.

Nelieciet perorālo dozēšanas šļirci trauku mazgājamā mašīnā. Šļirce var nedarboties tik labi, kā tai vajadzētu.

Pēc **30 dienām** izmantojiet jaunu perorālo dozēšanas šļirci. Ja Jums nepieciešama papildu perorālā dozēšanas šļirce, sazinieties ar **Lilly**

Ārsts vai farmaceits ieteiks Jums, kā zāles var samaisīt ar pienu, apelsīnu sulu vai ūdeni.

Dodiet OLUMIANT suspensiju iekšķīgai lietošanai, izmantojot tikai kopā ar zālēm piegādāto perorālo dozēšanas šļirci.

Zāles ir baltas. Sagatavojot devu, perorālās dozēšanas šļircē gaisa spraugas var būt grūti pamanāmas un būt par iemeslu nepareizas devas nomērīšanai. Turpmāk sniegti norādījumi, kā jārikojas, ja tiek novērotas gaisa spraugas.



Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Svarīgi ir ātri saņemt medicīnisko palīdzību, pat ja nemanāt nekādas pazīmes vai simptomus.

1. SOLIS: PUDELES SAGATAVOŠANA

1.a



Paņemiet zāļu pudeli un adapteri.

Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

1.b

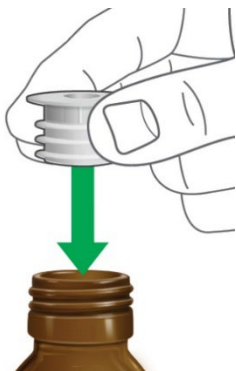


Noņemiet pudelei vāciņu.

Spēcīgi spiediet vāciņu uz leju, vienlaikus griežot to pretēji pulksteņa rādītāju ksuības virzienam.

Noņemiet pudelei vāciņu.

1.c



Tikai pirms pirmās lietošanas reizes iespiediet adapteri līdz galam pudeles atverē.



Adapteris rada AIZRĪŠANĀS BĪSTAMĪBU – mazas detaļas. Lai nodrošinātu drošu lietošanu, tas ir pilnībā jāievieto pudelē.

Nepievienojiet perorālo dozēšanas šļirci adapterim, kamēr adapteris nav pilnībā ievietots pudelē.

Negrieziet adapteri.

1.d



Vāciņu cieši uzskrūvējiet atpakaļ uz pudeles.

Vāciņš nosegs adapteri.

2. SOLIS: DEVAS SAGATAVOŠANA

2.a



Paņemiet zāļu pudeli, kurā ievietots adapteris, un perorālo dozēšanas šļirci.

Pārlicinieties, ka vāciņš ir cieši uzskrūvēts.

Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

2.b



Sakratiet pudeli.

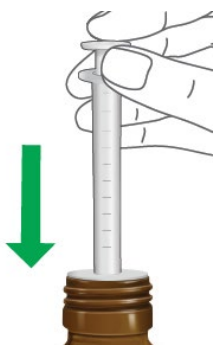
Pirms katras lietošanas reizes kārtīgi kratiet zāļu pudeli vismaz 10 sekundes, lai pilnībā samaisītu suspensiju.

Ja pudele ir stāvējusi ilgāk nekā 15 minūtes, sakratiet vēlreiz.

2.c

Noņemiet pudelei vāciņu.

2.d



Stingri ievietojiet perorālo dozēšanas šļirci adaptera atverē.

Pārliecinieties, vai šļirces gals ir pilnībā ievietots adapterī un virzulis ir nospiests līdz šļirces galam.

2.e

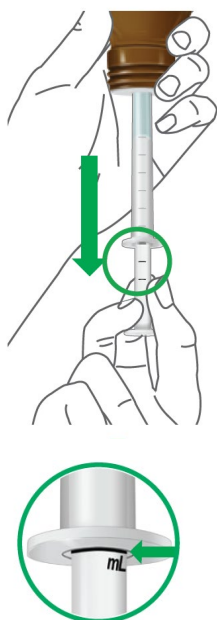


Apgrīziet pudeli ar perorālo dozēšanas šļirci otrādi, fiksējot šļirci.

Raugieties, lai pudele būtu apgriezta otrādi.

Raugieties, lai perorālā dozēšanas šļirce aizvien būtu pilnībā ievietota adapterī.

2.f



Ievelciet devu.

Lēnām velciet virzuli uz leju, līdz zem atloka apakšējās malas parādās ml iedaļas atzīme, kas atbilst Jūsu bērnam nozīmētajai devai.

Iedaļas atzīme atrodas uz perorālās dozēšanas šļirces virzuļa.

Pārliecinieties, ka iedaļas atzīmes augšējā mala ir izlīdzināta ar atloka apakšējo malu.

2.g



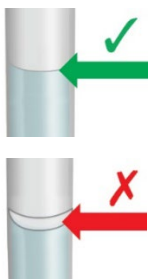
Pagrieziet pudeli vertikāli un rūpīgi pārbaudiet, vai perorālajā dozēšanas šļircē nav gaisa spraugu.



Gaisa spraugas dēļ var tikt nomērīta nepareiza deva.

Zāles ir baltas, tādā pašā krāsā kā šļirce. Gaisa spraugas var būt grūti saskatāmas.

Ja ir gaisa sprauga, ielejiet zāles atpakaļ pudelē un atkārtojiet 2.d-2.g soli.



2.h



Atvienojiet perorālo dozēšanas šļirci no pudeles.

Nepieskarieties virzulim.

3. SOLIS: DEVAS LIETOŠANA



Ielieciet perorālo dozēšanas šļirci bērna mutes kaktiņā. Norādiet, lai bērns nesakož šļirci.

Neievadiet zāles, vēršot pret rīkles mugurējo sienu.

Lēnām un maigi spiediet virzuli uz leju līdz šļirces galam, lai visas zāles nokļūtu bērna mutē.

Pārliedzinieties, vai bērns ir norijis visas zāles.

4. SOLIS: TĪRĪŠANA

4.a



Uzskrūvējiet vāciņu stingri atpakaļ uz pudeles.

Neizņem adapteri. Vāciņš to nosegs.

4.b



Uzpildiet perorālo dozēšanas šļirci ar tīru ūdeni.

⚠ Nemazgājiet perorālo dozēšanas šļirci ar ziepēm vai mazgāšanas līdzekli.

⚠ Neizņemiet virzuli no perorālās dozēšanas šļirces.

Piepildiet glāzi ar tīru ūdeni, ievietojiet perorālo dozēšanas šļirci un velciet virzuli uz augšu, lai **piepildītu šļirci ar ūdeni**.

4.c



Spiediet virzuli uz leju un izlejiet ūdeni glāzē vai izlietnē.

Raugieties, lai ūdens no šļirces būtu izvadīts.

Izkratiet lieko ūdeni no šļirces un noslaukiet to ar papīra dvieli.

Glabājiet perorālo dozēšanas šļirci un pudeli oriģinālajā kastītē.

Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

ZĀĻU IZNĪCINĀŠANA

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

PERORĀLĀS DOZĒŠANAS ŠĻIRCES IZNĪCINĀŠANA

Vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā iznīcināt perorālo dozēšanas šļirci.

ZĀĻU UZGLABĀŠANA

Pēc pirmās atvēršanas uzglabājiet pudeli vertikāli 10-30°C temperatūrā.

Glabājiet pudeli un perorālo dozēšanas šļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

BIEŽI UZDOTI JAUTĀJUMI

J. Kā rīkoties, ja es perorālajā dozēšanas šļircē redzu gaisa spraugas?

A. Nelietojiet šīs zāles. Gaisa spraugu dēļ var būt nomērīta nepareiza deva. Ielejiet zāles atpakaļ pudelē un atkārtojiet 2.d-2.g soli.

J. Kā jārikojas, ja perorālajā dozēšanas šļircē ir pārāk daudz zāļu?

A. Atstājiet šļirci galu pudelē. Turiet pudeli vertikāli. Spiediet virzuli uz leju, līdz šļircē ir pareiza deva.

J. Kā jārikojas, ja perorālajā dozēšanas šļircē nav pietiekami zāļu?

A. Atstājiet šļirci pudelē. Turiet pudeli otrādi. Velciet virzuli uz leju, līdz šļircē ir pareiza deva.

J. Kā jārikojas, ja zāles man vai bērnam iekļūst acīs?

A. Nekavējoties izskalojiet aci ar ūdeni un sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tiklīdz iespējams, nomazgājiet rokas un virsmas, kas var būt saskārušās ar zālēm.

J. Kā es varu doties ceļojumā, lietojot šīs zāles?

A. Raugieties, lai Jums būtu līdzī visam ceļojumam pietiekams zāļu daudzums. Ņemiet līdzī perorālo dozēšanas šļirci un zāles oriģinālajā iepakojumā. Pēc pirmās atvēršanas glabājiet zāles drošā vietā vertikāli 10-30°C temperatūrā.

J. Vai pirms došanas bērnam es varu samaisīt šīs zāles ar ēdienu vai ūdeni?

A. Ārsts vai farmaceits ieteiks Jums, kā zāles var samaisīt ar pienu, apelsīnu sulu vai ūdeni. Pēc tam, kad bērns ir norījis visu zāļu devu, Jūs varat viņam iedot izdzert glāzi ūdens.

J. Kā jārikojas, ja bērns izspļauj zāles?

A. Nedodiet bērnam papildu zāles. Sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

J. Kā jārikojas, ja bērns nav norījis visas zāles?

A. Sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

J. Kā jārikojas, ja bērns ir norījis pārāk daudz zāļu?

A. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

JA JUMS RODAS JAUTĀJUMI PAR OLUMIANT SUSPENSIJU IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI VAI NEPIECIEŠAMA PAPILDU INFORMĀCIJA

Ja Jums rodas jautājumi vai nepieciešama papildu informācija par OLUMIANT

- Sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu
- Sazinieties ar *Lilly*

Lai uzzinātu vairāk par šīm zālēm, izlasiet visu kastītē ievietoto OLUMIANT lietošanas instrukciju.