

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete  
Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete  
Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg baricitiniba.

### Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg baricitiniba.

### Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg baricitiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

### Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete

Zelo svetlo rožnate, okrogle tablete velikosti 6,75 mm, z vtisnjnim napisom »Lilly« na eni strani in »1« na drugi strani.

### Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnate, podolgovate tablete velikosti 9 x 7,5 mm, z vtisnjnim napisom »Lilly« na eni strani in »2« na drugi strani.

### Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete

Srednje rožnate, okrogle tablete velikosti 8,5 mm, z vtisnjnim napisom »Lilly« na eni strani in »4« na drugi strani.

Tablete imajo na obeh straneh vdolbino.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Baricitinib je indiciran za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, pri katerih odziv na zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying anti-rheumatic drug) ni zadosten ali pa teh

zdravil ne prenašajo. Baricitinib se lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah).

#### Atopijski dermatitis

Baricitinib je indiciran za zdravljenje zmernega do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

#### Alopecia areata

Baricitinib je indiciran za zdravljenje hude alopecie areate pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

#### Juvenilni idiopatski artritis

Baricitinib je indiciran za zdravljenje aktivnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih, starih 2 leti in več, ki so se nezadostno odzvali na enega ali več predhodnih konvencionalnih sintetičnih ali bioloških DMARD ali jih niso prenašali:

- poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa (poliartrikularnega, pozitivnega [RF+] ali negativnega na revmatoidni faktor [RF-], razširjenega oligoartrikularnega),
- artritisa, povezanega z entezitisom, in
- juvenilnega psoriatičnega artritisa.

Baricitinib se lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je to zdravilo indicirano.

### Odmerjanje

#### Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek baricitiniba je 4 mg enkrat na dan. Odmerek 2 mg enkrat na dan je priporočljiv za bolnike z večjim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE – major adverse cardiovascular event) in maligne bolezni, za bolnike, ki so stari  $\geq 65$  let, in za bolnike s kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi (glejte poglavje 4.4). O odmerku 4 mg enkrat na dan je mogoče razmisliti pri bolnikih, ki z odmerkom 2 mg enkrat na dan ne dosežejo ustreznega nadzora nad aktivnostjo bolezni. O odmerku 2 mg enkrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki so z odmerkom 4 mg enkrat na dan dosegli trajen nadzor nad aktivnostjo bolezni in so primerni za zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.1).

#### Atopijski dermatitis

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek baricitiniba je 4 mg enkrat na dan. Odmerek 2 mg enkrat na dan je priporočljiv za bolnike z večjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni, za bolnike, ki so stari  $\geq 65$  let, in za bolnike s kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi (glejte poglavje 4.4). O odmerku 4 mg enkrat na dan je mogoče razmisliti pri bolnikih, ki z odmerkom 2 mg enkrat na dan ne dosežejo ustreznega nadzora nad aktivnostjo bolezni. O odmerku 2 mg enkrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki so z odmerkom 4 mg enkrat na dan dosegli trajen nadzor nad aktivnostjo bolezni in so primerni za zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.1).

Baricitinib se lahko uporablja s topikalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Če se baricitinib daje skupaj s topikalnimi kortikosteroidi, se njegova učinkovitost lahko okrepi (glejte poglavje 5.1). Lahko se

uporabljajo topikalni zaviralci kalcinevrina, vendar morajo biti rezervirani samo za občutljive predele, kot so obraz, vrat ter intertriginozni in genitalni deli.

Pri bolnikih, pri katerih po 8 tednih zdravljenja ni dokazov o terapevtski koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

#### *Otroci in mladostniki (stari 2 leti in več)*

Priporočeni odmerek baricitiniba pri bolnikih s telesno maso 30 kg in več je 4 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s telesno maso od 10 kg do manj kot 30 kg je priporočeni odmerek 2 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki so s priporočenim odmerkom dosegli trajen nadzor nad aktivnostjo bolezni in so primerni za zmanjšanje odmerka, je treba razmisliti o prepolovitvi odmerka.

Baricitinib se lahko uporablja s topikalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Lahko se uporabljajo topikalni zaviralci kalcinevrina, vendar morajo biti rezervirani samo za občutljive predele, kot so obraz, vrat ter intertriginozni in genitalni deli.

Pri bolnikih, pri katerih po 8 tednih zdravljenja ni dokazov o terapevtski koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

#### *Alopecia areata*

Priporočeni odmerek baricitiniba je 4 mg enkrat na dan. Odmerek 2 mg enkrat na dan je priporočljiv za bolnike z večjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni, za bolnike, stare  $\geq 65$  let, in bolnike z anamnezo kroničnih ali ponavljajočih se okužb (glejte poglavje 4.4). O odmerku 4 mg enkrat na dan je mogoče razmisliti pri bolnikih, ki z odmerkom 2 mg enkrat na dan ne dosežejo ustreznega nadzora nad aktivnostjo bolezni. O odmerku 2 mg enkrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki so z odmerkom 4 mg enkrat na dan dosegli trajen nadzor nad aktivnostjo bolezni in so primerni za zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.1).

Ko je dosežen stabilen odziv, se za preprečitev ponovitve priporoča vsaj nekajmesečno nadaljevanje zdravljenja. Pri vsakem bolniku posebej je treba v rednih presledkih ocenjevati koristi in tveganja zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih po 36 tednih zdravljenja ni dokazov o terapevtski koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

#### *Juvenilni idiopatski artritis (starost od 2 do manj kot 18 let)*

Priporočeni odmerek baricitiniba za bolnike s telesno maso 30 kg ali več je 4 mg enkrat na dan. Priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso od 10 kg do manj kot 30 kg je 2 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih, pri katerih po 12 tednih zdravljenja ni dokazov o terapevtski koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

#### *Uvedba zdravljenja*

Zdravljenja se ne sme uvesti pri bolnikih, pri katerih je absolutno število limfocitov (ALC- absolute lymphocyte count) manjše od  $0,5 \times 10^9$  celic/l, absolutno število nevtrofilcev (ANC- absolute neutrophil count) manjše od  $1 \times 10^9$  celic/l, ali pri katerih je vrednost hemoglobina nižja od 8 g/dl. Zdravljenje se lahko uvede, ko se vrednosti dvignejo nad te meje (glejte poglavje 4.4).

#### *Zmanjšanje odmerka*

Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce prenašalca organskih anionov (OAT3), kot je npr. probenecid, ali z očistkom kreatinina od 30 do 60 ml/min, je treba pri pediatričnih bolnikih priporočeni odmerek prepoloviti, pri odraslih pa je priporočeni odmerek 2 mg (glejte poglavje 4.5).

## Posebne populacije

### *Okvara ledvic*

Priporočeni odmerek pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 60 ml/min je 2 mg enkrat na dan. Priporočeni odmerek baricitiniba pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 60 ml/min je treba prepoloviti. Uporaba baricitiniba ni priporočljiva pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Uporaba baricitiniba ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

### *Starejši*

Klinične izkušnje pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let, so zelo omejene.

### *Pediatrična populacija (stari manj kot 2 leti)*

Varnost in učinkovitost baricitiniba pri otrocih, mlajših od 2 leti, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Za informacije o odmerjanju pri otrocih, starih 2 leti in več, glejte poglavje 4.2.

Varnost in učinkovitost baricitiniba pri otrocih, mlajših od 18 let, z alopecio areata še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Peroralna uporaba.

Baricitinib se jemlje enkrat na dan s hrano ali brez nje in se ga lahko jemlje v katerem koli času dneva.

### *Alternativni način uporabe pri otrocih*

Pri pediatričnih bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, pride v poštev raztapljanje tablet v vodi. Za raztapljanje tablet se sme uporabiti samo voda. Raztopiti je treba samo toliko tablet, kolikor jih je potrebnih za odmerek.

Če bolnik iz katerega koli razloga ne zaužije celotne suspenzije, ne raztapljajte in ne dajajte dodatne tablete, ampak počakajte na naslednji predvideni odmerek.

Za navodila o raztapljanju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Baricitinib se sme pri naslednjih bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja:

- pri bolnikih, starih 65 let in več;
- pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. kadilci ali tisti, ki so v preteklosti dalj časa kadili);
- pri bolnikih z dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi).

##### Uporaba zaviralcev JAK pri bolnikih, starih 65 let in več

Zaradi povečanega tveganja za pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE – major adverse cardiovascular event), maligne bolezni, resne okužbe in umrljivost iz vseh vzrokov pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so ga opazili v obsežni randomizirani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), se sme baricitinib pri teh bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

##### Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli druge zaviralce JAK, so poročali o resnih okužbah, ki so se včasih končale s smrtjo.

Baricitinib je v primerjavi s placebom povezan s povečano stopnjo okužb, kot so okužbe zgornjih dihalnih poti (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je kombinacija z metotreksatom povzročila povečano pogostnost okužb v primerjavi z baricitinibom v monoterapiji.

Pri bolnikih z aktivnimi, kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami je treba pred uvedbo baricitiniba skrbno pretehtati tveganja in koristi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Če se razvije okužba, je treba bolnika skrbno spremljati in zdravljenje začasno prekiniti, če se bolnik ne odziva na standardno zdravljenje. Zdravljenja se ne sme nadaljevati, dokler okužba ni odpravljena.

Ker je pri starejših in v populaciji s sladkorno boleznijo incidenca okužb na splošno višja, je pri zdravljenju starejših in bolnikov s sladkorno boleznijo potrebna previdnost. Pri bolnikih, starejših od 65 let, se sme baricitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

##### *Tuberkuloza*

Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih opraviti presejalni test za tuberkulozo (TB). Baricitiniba se ne sme dajati bolnikom z aktivno TB. Pri bolnikih s predhodno nezdravljeno latentno TB je treba pred uvedbo baricitiniba razmisliti o protituberkuloznem zdravljenju.

##### Hematološke anomalije

V kliničnih preskušanjih so poročali o absolutnem številu nevtrofilcev (ANC)  $< 1 \times 10^9$  celic/l, absolutnem številu limfocitov (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l in vrednosti hemoglobina  $< 8$  g/dl.

Pri bolnikih, pri katerih med redno obravnavo bolnika opazimo vrednosti ANC  $< 1 \times 10^9$  celic/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l ali hemoglobin  $< 8$  g/dl, zdravljenja ne smemo uvesti oziroma ga moramo začasno prekiniti.

Tveganje limfocitoze je pri starejših bolnikih z revmatoidnim artritisom povečano. Poročali so o redkih primerih limfoproliferativnih bolezni.

## Reaktivacija virusa

V kliničnih študijah so poročali o reaktivaciji virusa, vključno s primeri reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster, herpes simpleks) (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa so o herpesu zostru pogosteje poročali pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, ki so bili predhodno zdravljeni tako z biološkimi kot s sintetičnimi konvencionalnimi DMARD. Če se pri bolniku razvije herpes zoster, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler epizoda ne mine.

V skladu s kliničnimi smernicami je treba pred začetkom zdravljenja z baricitinibom opraviti presejalni pregled za virusni hepatitis. Bolniki z dokazi o aktivni okužbi s hepatitisom B ali C so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Bolniki, ki so bili pozitivni na protitelesa hepatitisa C in negativni na virusno RNA hepatitisa C, so lahko sodelovali. Bolniki s površinskim protitelesom hepatitisa B in z jedrnim protitelesom hepatitisa B ter brez površinskega antigena hepatitisa B so prav tako lahko sodelovali; take bolnike je treba spremljati glede izražanja DNA virusa hepatitisa B (HBV). Če zaznamo DNA HBV, se je treba posvetovati s specialistom za jetrne bolezni, ki bo odločil, ali je prekinitev zdravljenja upravičena.

## Cepljenje

Pri bolnikih, ki prejemajo baricitinib, ni podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi. Uporaba živih oslabljenih cepiv med ali neposredno pred zdravljenjem z baricitinibom ni priporočljiva. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja vsi bolniki, zlasti pa pediatrični bolniki, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.

## Lipidi

Pri pediatričnih in odraslih bolnikih, zdravljenih z baricitinibom, so poročali o zvišanju parametrov krvnih lipidov, odvisnem od odmerka zdravila (glejte poglavje 4.8). Zvišanja ravni holesterola nizke gostote (LDL) so se kot odziv na zdravljenje s statini pri odraslih znižala na ravni pred zdravljenjem. Približno 12 tednov po uvedbi zdravljenja je treba pri pediatričnih in odraslih bolnikih oceniti parametre lipidov in glede na vrednosti bolnike obravnavati v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije.

## Zvišanja jetrnih transaminaz

Pri bolnikih, zdravljenih z baricitinibom, so poročali o od odmerka odvisnem povečanju aktivnosti alanin-transaminaze (ALT) in aspartat-transaminaze (AST) v krvi (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih preskušanjih so poročali o zvišanju ALT in AST na  $\geq 5$ -kratnik in  $\geq 10$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ULN). V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je kombinacija z metotreksatom povzročila povečano pogostnost zvišanj jetrne transaminaze v primerjavi z baricitinibom v monoterapiji (glejte poglavje 4.8).

Če se ob redni obravnavi bolnika pokažejo zvišanja ALT ali AST in se pojavi sum na okvaro jeter, povzročeno z zdravili, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena.

## Maligne bolezni

Imunomodulatorji lahko tveganje za maligne bolezni, vključno z limfomom, povečajo. Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno z baricitinibom, so poročali o limfomu in drugih malignih boleznih.

V obsežni randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), pri bolnikih z revmatoidnim artritidom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, so pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci TNF opazili večjo pogostnost malignih bolezni, zlasti pljučnega raka, limfoma in nemelanomskega kožnega raka (NMSC – nonmelanoma skin cancer).

Pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih, ki kadijo ali so v preteklosti dolgo kadili, ali bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za maligno bolezen (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi), se sme baricitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Za vse bolnike, zlasti pa za bolnike z dejavniki tveganja za kožnega raka, se priporočajo redni pregledi kože.

### Venska trombembolija

V retrospektivni opazovalni študiji z baricitinibom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zaviralci TNF, opazili večjo pogostnost venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE – venous thromboembolic event) (glejte poglavje 4.8).

V obsežni randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja so pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci TNF opazili od odmerka odvisno večjo pogostnost VTE, vključno z globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE).

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilno ali maligno bolezen (glejte tudi poglavje 4.4 »Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)« in »Maligne bolezni«) se sme baricitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilno ali maligno bolezen, je treba baricitinib uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilno ali maligno bolezen, vključujejo VTE v anamnezi, nedavno izveden večji kirurški poseg, imobilizacijo, uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali hormonsko nadomestno zdravljenje in dedno motnjo strjevanja krvi.

Bolnike je treba med zdravljenjem z baricitinibom redno ponovno ocenjevati in ugotavljati spremembe tveganja za VTE.

Takoj ocenite bolnike z znaki in simptomi VTE in pri bolnikih s sumom na VTE ukinite zdravljenje z baricitinibom, ne glede na odmerek ali indikacijo.

### Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)

V retrospektivni opazovalni študiji z baricitinibom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zaviralci TNF, opazili večjo pogostnost MACE.

V obsežni randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, so pri tofacitinibu (drugem zaviralcu JAK) v primerjavi z zaviralci TNF opazili večjo pogostnost pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (MACE), opredeljenih kot srčno-žilna smrt, miokardni infarkt (MI) brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida.

Zato se sme pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih, ki kadijo ali so v preteklosti dolgo kadili, ali bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja baricitinib uporabljati le, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.



## Laboratorijsko spremljanje

### **Preglednica 1. Laboratorijske meritve in smernice za spremljanje**

<b>Laboratorijska meritev</b>	<b>Ukrep</b>	<b>Smernice za spremljanje</b>
Parametri lipidov	Bolnike je treba obravnavati v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije.	12 tednov po uvedbi zdravljenja in nato v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije.
Absolutno število nevtrofilcev (ANC)	Zdravljenje je treba prekiniti, če je $ANC < 1 \times 10^9$ celic/l in ga je mogoče znova uvesti, ko se raven ANC vrne nad to vrednost.	Pred začetkom zdravljenja in nato v skladu z redno obravnavo bolnika.
Absolutno število limfocitov (ALC)	Zdravljenje je treba prekiniti, če je $ALC < 0,5 \times 10^9$ celic/l in ga je mogoče znova uvesti, ko se raven ALC vrne nad to vrednost.	
Hemoglobin (Hb)	Zdravljenje je treba prekiniti, če je $Hb < 8$ g/dl in ga je mogoče znova uvesti, ko se raven Hb vrne nad to vrednost.	
Jetrne transaminaze	Če se pojavi sum na okvaro jeter, povzročeno z zdravili, je treba zdravljenje začasno prekiniti.	

## Imunosupresivi

Kombinacija z biološkimi imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili, biološkimi imunomodulatorji ali drugimi zaviralci Janus kinaz (JAK- Janus kinase inhibitors) ni priporočljiva, saj ni mogoče izključiti tveganja za aditivno imunosupresijo.

Pri revmatoidnem artritisu in juvenilnem idiopatskem artritisu so podatki o uporabi baricitiniba z močnimi imunosupresivi razen metotreksata (npr. azatioprin, takrolimus, ciklosporin) omejeni. Pri uporabi teh kombinacij je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri atopijskem dermatitisu in alopecii areati kombinacije s ciklosporinom ali drugimi močnimi imunosupresivi niso preučevali in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Preobčutljivost

Iz obdobja trženja so v povezavi z uporabo baricitiniba poročali o primerih preobčutljivosti. Če se pojavi kakršna koli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje nemudoma ukiniti.

## Divertikulitis

V kliničnih preskušanjih in virih v obdobju trženja so poročali o primerih divertikulitisa in gastrointestinalne perforacije (glejte poglavje 4.8). Baricitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z divertikularno boleznijo in zlasti pri bolnikih, ki dolgotrajno jemljejo sočasna zdravila, povezana s povečanim tveganjem za divertikulitis: nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroide in opioide. Bolnike, pri katerih se na novo pojavijo znaki in simptomi abdominalnih težav, je treba takoj

oceniti, da se zgodaj identificira divertikulitis ali gastrointestinalna perforacija.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Farmakodinamična medsebojna delovanja

##### *Imunosupresivi*

Kombinacij z biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, biološkimi imunomodulatorji ali drugimi zaviralci JAK niso proučevali. Pri revmatoidnem artritisu in juvenilnem idiopatskem artritisu je bila uporaba baricitiniba z močnimi imunosupresivi, kot so npr. azatioprin, takrolimus ali ciklosporin, v kliničnih študijah omejena, zato tveganja za aditivno imunosupresijo ni mogoče izključiti. Pri atopijskem dermatitisu in alopecii areati kombinacije s ciklosporinom ali drugimi močnimi imunosupresivi niso preučevali in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Potencial drugih zdravil za vpliv na farmakokinetiko baricitiniba

##### *Prenašalci*

*In vitro* je baricitinib substrat za prenašalec organskih anionov (OAT-organic anionic transporter)3, Pglukoprotein (Pgp), protein odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein) in protein za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE-multidrug and toxin extrusion protein) 2K. V študiji klinične farmakologije je odmerjanje probenecida (zaviralca OAT3 z velikim potencialom za zaviranje) povzročilo približno 2kratno povečanje  $AUC_{(0-\infty)}$  brez sprememb v  $t_{max}$  ali  $C_{max}$  baricitiniba. Posledično je treba priporočeni odmerek baricitiniba za bolnike, ki jemljejo zaviralce OAT3 z velikim potencialom za zaviranje, kot je npr. probenecid, prepoloviti (glejte poglavje 4.2). Z zaviralci OAT3 z manjšim potencialom za zaviranje niso opravili nobene študije klinične farmakologije. Predzdravilo leflunomid se hitro pretvori v teriflunomid, ki je šibak zaviralec OAT3 in lahko zato povzroči povečanje izpostavljenosti baricitinibu. Ker namenske študije medsebojnega delovanja niso bile opravljene, je pri sočasnem dajanju leflunomida ali teriflunomida z baricitinibom potrebna previdnost. Sočasna uporaba zaviralcev OAT3 ibuprofena in diklofenaka lahko povzroči povečano izpostavljenost baricitinibu, vendar pa je njun potencial za zaviranje OAT3 manjši v primerjavi z probenecidom, zato ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja. Sočasno dajanje baricitiniba in ciklosporina (zaviralca Pgp/BCRP) ali metotreksata (substrata za več prenašalcev, vključno z OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 in MRP4) ni povzročilo klinično pomembnih učinkov na izpostavljenost baricitinibu.

##### *Encimi citokroma P450*

*In vitro* je baricitinib substrat encima citokroma P450 (CYP)3A4, čeprav se manj kot 10 % odmerka presnavlja prek oksidacije. V študijah klinične farmakologije sočasno dajanje baricitiniba s ketokonazolom (močnim zaviralcem CYP3A) ni povzročilo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko baricitiniba. Sočasno dajanje baricitiniba in flukonazola (zmernega zaviralca CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ali rifampicina (močnega induktorja CYP3A) ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti baricitinibu.

##### *Sredstva za spreminjanje pH v želodcu*

Dvig pH vrednosti v želodcu z omeprazolom ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavljenost baricitinibu.

#### Potencialni vpliv baricitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

##### *Prenašalci*

*In vitro* baricitinib ni zaviralec OAT1, OAT2, OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT- organic cationic transporter) OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 in MATE2K v klinično pomembnih koncentracijah. Baricitinib je morda klinično pomemben zaviralec OCT1, vendar pa

trenutno ni znanih selektivnih substratov OCT1, za katere bi lahko predvideli klinično pomembna medsebojna delovanja. V študijah klinične farmakologije niso opazili klinično pomembnih učinkov na izpostavljenost, ko so baricitinib dajali sočasno z digoksinom (substratom Pgp) ali metotreksatom (substratom za več prenašalcev).

#### *Encimi citokroma P450*

V študijah klinične farmakologije sočasno dajanje baricitiniba s substrati CYP3A simvastatinom, etinilestradiolom ali levonorgestrelom ni povzročilo nikakršnih klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki teh zdravil.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Dokazali so, da pot JAK/STAT sodeluje pri celični adheziji in polarnosti celic, s čimer lahko vpliva na zgodnji razvoj zarodka. V zvezi z uporabo baricitiniba pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so dokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Baricitinib je deloval teratogeno pri podganah in kuncih. Študije na živalih kažejo, da ima lahko baricitinib v visokih odmerkih neželen učinek na razvoj kosti *in utero*.

Uporaba baricitiniba je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj 1 teden po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če bolnica zanosi med jemanjem baricitiniba, je treba bodoče starše obvestiti o potencialnih tveganjih za zarodek.

### Dojenje

Ni znano, ali se baricitinib/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki iz študij na živalih kažejo, da se baricitinib izloča v mleku samic (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti, zato se baricitiniba v obdobju dojenja ne sme uporabljati. Treba se je odločiti, ali naj mati med zdravljenjem preneha dojit ali prekine zdravljenje, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

### Plodnost

Študije na živalih kažejo, da ima zdravljenje z baricitinibom potencial za zmanjšanje plodnosti pri zdravljenih samicah, niso pa opazili učinka na spermatogenezo pri samcih (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Baricitinib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, zdravljenih z baricitinibom, so najbolj pogosto poročali o naslednjih neželenih učinkih: zvišan LDL-holesterol (26,0 %), okužbe zgornjih dihalnih poti (16,9 %), glavobol (5,2 %), herpes simpleks (3,2 %) in okužbe sečil (2,9 %). Občasno pa se je pri bolnikih z revmatoidnim artritismom pojavila resna pljučnica in resni herpes zoster.

### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ). Pogostnosti v preglednici 2 temeljijo na združenih podatkih iz kliničnih preskušanj pri odraslih in/ali izkušeni po pridobitvi dovoljenja za

promet pri indikacijah revmatoidnega artritisa, atopijskega dermatitisa in alopecie areate, razen če je navedeno drugače; kadar so opazili izrazite razlike v pogostnosti med indikacijami, so predstavljene v opombah pod preglednico.

**Preglednica 2. Neželjeni učinki**

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihalnih poti	herpes zoster <sup>b</sup> herpes simpleks gastroenteritis okužbe sečil pljučnica <sup>d</sup> folikulitis <sup>g</sup>	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitoza > 600 x 10 <sup>9</sup> celic/l <sup>a, d</sup>	nevtropenija < 1 x 10 <sup>9</sup> celic/l <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema			otekanje obraza, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija <sup>a</sup>		hipertrigliceridemija <sup>a</sup>
Bolezni živčevja		glavobol	
Žilne bolezni			globoka venska tromboza <sup>b</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija <sup>f</sup>
Bolezni prebavil		navzea <sup>d</sup> bolečine v trebuhu <sup>d</sup>	divertikulitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana vrednost ALT ≥ 3 x ULN <sup>a, d</sup>	zvišana vrednost AST ≥ 3 x ULN <sup>a, e</sup>
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj akne <sup>c</sup>	
Preiskave		zvišana vrednost kreatin fosfokinaze > 5 x ULN <sup>a, c</sup>	povečana telesna masa

<sup>a</sup> Vključuje spremembe, zaznane med laboratorijskim spremljanjem (glejte spodnje besedilo).

<sup>b</sup> Pogostnost za herpes zoster in globoko vensko trombozo temelji na kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa.

<sup>c</sup> V kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa je bila pogostnost za akne in povišane vrednosti kreatin fosfokinaze > 5 x ULN občasna.

<sup>d</sup> V kliničnih preskušanjih atopijskega dermatitisa je bila pogostnost za navzeo in ALT ≥ 3 x ULN občasna. V kliničnih preskušanjih alopecie areate je bila pogostnost za bolečine v trebuhu občasna. V

kliničnih preskušanjih atopijskega dermatitisa in alopecie areate je bila pogostnost za pljučnico in trombocitozo  $> 600 \times 10^9$  celic/l občasna.

<sup>e</sup> V kliničnih preskušanjih alopecie areate je bila pogostnost  $AST \geq 3 \times ULN$  pogosta.

<sup>f</sup> Pogostnost za pljučno embolijo temelji na kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa in atopijskega dermatitisa.

<sup>g</sup> Folikulitis so opazili v kliničnih preskušanjih alopecie areate. Običajno je bil lokaliziran na predelu lasišča in povezan s ponovno rastjo dlak.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Bolezni prebavil*

V študijah revmatoidnega artritisa je bila pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, v obdobju 52 tednov pogostnost navzee večja pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom in baricitinibom (9,3 %) v primerjavi s samim metotreksatom (6,2 %) ali samim baricitinibom (4,4 %). V združenih podatkih iz kliničnih preskušanj revmatoidnega artritisa, atopijskega dermatitisa in alopecie areate se je navzea najpogosteje pojavljala v prvih 2 tednih zdravljenja.

Primeri bolečin v trebuhu so bili običajno blagi, prehodni in nepovezani z okužbami ali vnetnimi prebavnimi boleznimi ter niso privedli do prekinitve zdravljenja.

#### *Okužbe*

V združenih podatkih iz kliničnih preskušanj revmatoidnega artritisa, atopijskega dermatitisa in alopecie areate je bila večina okužb blage do zmerne jakosti. V študijah, ki so vključevale oba odmerka, so o okužbah poročali pri 31,0 % bolnikov iz skupine s 4 mg, pri 25,7 % bolnikov iz skupine z 2 mg in pri 26,7 % bolnikov iz skupine s placebom. V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je kombinacija z metotreksatom privedla do povečane pogostnosti okužb v primerjavi z baricitinibom v monoterapiji. Pogostnost herpesa zostra je bila pri revmatoidnem artritisu pogosta, pri atopijskem dermatitisu zelo redka, pri alopecii areati pa občasna. V kliničnih preskušanjih atopijskega dermatitisa je bilo pri baricitinibu manj okužb kože, ki so zahtevale antibiotično zdravljenje, kot pri placebu.

Incidenca resnih okužb pri baricitinibu je bila podobna tisti pri placebu. Incidenca resnih okužb je med dolgotrajno izpostavljenostjo ostala stabilna. Skupna incidenca resnih okužb v programu kliničnega preskušanja revmatoidnega dermatitisa je bila 3,2 na 100 bolnikov-let, 2,1 v programu kliničnega preskušanja atopijskega dermatitisa in 0,8 v programu kliničnega preskušanja alopecie areate. Resna pljučnica in resni herpes zoster sta se pri bolnikih z revmatoidnim artritisom pojavila občasno.

#### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V študijah, ki so bile daljše od 16 tednov, so poročali o od odmerka odvisnem povečanju aktivnosti ALT in AST v krvi. Zvišane vrednosti povprečne ALT/AST so ostale stabilne dlje časa. Večina primerov zvišanj jetrnih transaminaz  $\geq 3 \times ULN$  je bila asimptomatska in prehodna.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je kombinacija baricitiniba s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, kot je npr. metotreksat, povzročila povečano frekvenco teh zvišanj.

#### *Zvišanje lipidov*

V združenih podatkih iz kliničnih preskušanj revmatoidnega artritisa, atopijskega dermatitisa in alopecie areate je bilo zdravljenje z baricitinibom povezano z od odmerka odvisnimi zvišanji parametrov lipidov, vključno s skupnim holesterolom, LDL-holesterolom in holesterolom visoke gostote (HDL). Sprememb v razmerju LDL/HDL ni bilo. Zvišanja so opazili v 12. tednu in so ostala v nadaljevanju stabilna, z višjo vrednostjo od izhodiščne, vključno z dolgoročno podaljšano študijo revmatoidnega artritisa. Povprečne vrednosti skupnega in LDL-holesterola so do 52. tedna pri bolnikih z atopijskim dermatitisom in alopecio areato naraščale. V kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa je bilo zdravljenje z baricitinibom povezano z dvigom ravni trigliceridov, povezanimi z

odmerkom. V kliničnih preskušanjih atopijskega dermatitisa in alopecie areate niso opazili dviga ravni trigliceridov.

Zvišanja ravni LDL-holesterola so se kot odziv na zdravljenje s statini znižala na ravni pred zdravljenjem.

#### *Kreatin fosfokinaza (CPK- Creatine phosphokinase)*

Zdravljenje z baricitinibom je bilo povezano z zvišanji kreatin fosfokinaze, odvisnimi od odmerka. Povprečna vrednost kreatin fosfokinaze se je zvišala v 4. tednu in je ostala v nadaljevanju z višjo vrednostjo od izhodiščne. Pri obeh indikacijah je bila večina primerov zvišanj kreatin fosfokinaze > 5 x ULN prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih ni bilo potrjenih primerov rhabdomiolize.

#### *Nevtropenija*

Povprečno število nevtrofilcev je v 4. tednu upadlo in daljši čas ostalo stabilno pri nižji vrednosti od izhodiščne. Niso ugotovili jasne povezave med nevtropenijo in pojavom resnih okužb. Vendar pa so v kliničnih študijah zdravljenje prekinili, če je bila vrednost ANC < 1 x 10<sup>9</sup> celic/l.

#### *Trombocitoza*

Zaznali so od odmerka odvisna zvišanja povprečnega števila krvnih ploščic, ki so ostala v nadaljevanju stabilna, z višjo vrednostjo od izhodiščne.

#### Pediatrična populacija

##### *Juvenilni idiopatski artritis*

V programu kliničnih preskušanj pri juvenilnem idiopatskem artritisu je bilo kateremu koli odmerku baricitiniba skupaj izpostavljenih 220 bolnikov, starih od 2 do manj kot 18 let, kar predstavlja izpostavljenost 326 bolnikov-let.

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se v s placebom nadzorovanem, dvojno slepem, randomiziranem odtegnitvenem obdobju kliničnega preskušanja pri juvenilnem idiopatskem artritisu zdravili z baricitinibom (n = 82), je bil glavobol zelo pogost (11 %), nevtropenija < 1000 celic/mm<sup>3</sup> pogosta (2,4 %, en bolnik) in pljučna embolija pogosta (1,2 %, en bolnik).

##### *Pediatrični atopijski dermatitis*

Ocena varnosti pri otrocih in mladostnikih temelji na podatkih o varnosti iz preskušanja III. faze BREEZE-AD-PEDS, v katerem je 466 bolnikov, starih od 2 do 18 let, prejelo kateri koli odmerek baricitiniba. Na splošno je varnostni profil pri teh bolnikih primerljiv s profilom, ki so ga opazili pri odrasli populaciji. V primerjavi z odraslimi je bila nevtropenija (< 1 x 10<sup>9</sup> celic/l) pogostejša (1,7 %).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih so odraslim bolnikom 10 dni dajali enkratne odmerke do 40 mg in večkratne odmerke do 20 mg na dan, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. Prepoznali niso nobene specifične toksičnosti. Farmakokinetični podatki o enkratnem odmerku 40 mg pri zdravih prostovoljcih kažejo, da lahko pričakujemo, da se bo več kot 90 % danega odmerka izločilo v 24 urah. V primeru prevelikega odmerka je priporočljivo spremljati bolnika za pojav znakov in simptomov

neželenih učinkov. Bolniki, pri katerih se razvijejo neželene učinke, morajo prejeti ustrezno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA37

#### Mehanizem delovanja

Baricitinib je selektiven in reverzibilen zaviralec Janus kinaz (JAK-Janus Associated Kinases) JAK1 in JAK2. V analizah izoliranih encimov je baricitinib inhibiral dejavnost JAK1, JAK2, tirozin kinaze 2 in JAK3 z vrednostmi IC<sub>50</sub> 5,9; 5,7; 53 in > 400 nM, v tem zaporedju.

Janus kinaze (JAK) so encimi, ki pretvarjajo znotrajcelične signale receptorjev na celični površini za številne citokine in rastne dejavnike, ki sodelujejo pri hematopoezi, vnetju in imunskem delovanju. Janus kinaze na znotrajcelični signalni poti fosforilirajo in aktivirajo signalne pretvornike in aktivatorje transkripcije (STAT- signal transducers and activators of transcription), ki aktivirajo izražanje gena v celici. Baricitinib modulira te signalne poti tako, da delno inhibira encimsko dejavnost JAK1 in JAK2 ter na ta način zmanjša fosforilacijo in aktivacijo STAT.

#### Farmakodinamični učinki

##### *Zaviranje z IL-6 inducirane fosforilacije proteina STAT3*

Dajanje baricitiniba je povzročilo od odmerka odvisno zaviranje z IL6 inducirane fosforilacije proteina STAT3 v polni krvi zdravih oseb, pri čemer so največje zaviranje opazili 2 uri po odmerjanju, ki pa se je v obdobju do 24 ur vrnilo skoraj na izhodiščno raven.

##### *Imunoglobulini*

Povprečne serumske vrednosti IgG, IgM in IgA so se v 12. tednu po začetku zdravljenja znižale in ostale stabilne, z nižjo vrednostjo od izhodiščne, še najmanj 104 tednov. Pri večini bolnikov je do sprememb imunoglobulinov prišlo v okviru normalnega referenčnega območja.

##### *Limfociti*

Povprečno absolutno število limfocitov se je 1. teden po začetku zdravljenja povečalo, se do 24. tedna vrnilo na izhodiščno raven in ostalo stabilno najmanj 104 tednov. Pri večini bolnikov je do sprememb števila limfocitov prišlo v normalnem referenčnem območju.

##### *C-reaktivni protein*

Pri bolnikih z revmatoidnim artritismom so znižanja serumskega Creaktivnega proteina (CRP) opazili že v 1. tednu po začetku zdravljenja in so se ohranila ves čas odmerjanja.

##### *Kreatinin*

V kliničnih preskušanjih je baricitinib po dveh tednih zdravljenja povzročil povprečno zvišanje ravni serumskega kreatinina na 3,8 µmol/l; ravni so v nadaljevanju ostale stabilne vse do 104. tedna zdravljenja. Vzrok je morda v tem, da baricitinib inhibira izločanje kreatinina v ledvičnih kanalčkih. Posledično so lahko ocene stopnje glomerulne filtracije, ki temeljijo na serumskem kreatininu, nekoliko nižje, brez dejanskega zmanjšanja delovanja ledvic ali pojava neželenih ledvičnih reakcij. Pri alopecii areati se je povprečna vrednost serumskega kreatinina zviševala do 52. tedna. Pri atopijskem dermatitisu in alopecii areati je bil baricitinib povezan z znižanjem vrednosti cistatina C (ki se uporablja tudi za oceno hitrosti glomerulne filtracije) v 4. tednu, v nadaljevanju pa dodatnih znižanj niso opazili.

### *Modeli kože in vitro*

V modelu človeške kože *in vitro*, zdravljene s provnetnimi citokini (tj. IL-4, IL-13, IL-31), je baricitinib zmanjšal izražanje epidermalnega keratinocita pSTAT3 in povečal izražanje filagrina, beljakovine, ki ima vlogo pri pregradni funkciji kože in pri patogenezi atopijskega dermatitisa.

### Študija cepiva

Vpliv baricitiniba pri humoralnem odzivu na neživa cepiva so ocenjevali pri 106 bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli stabilno zdravljenje z baricitinibom 2 ali 4 mg, in ki so prejeli inaktivirano cepivo proti pnevmokoku ali tetanusu. Večina teh bolnikov (n = 94) je bila sočasno zdravljena z metotreksatom. V celotni populaciji je cepivo proti pnevmokoku povzročilo zadovoljiv imunski odgovor IgG pri 68 % (95-odstotni IZ: 58,4 %, 76,2 %) bolnikov. Pri 43,1 % (95-odstotni IZ: 34 %, 52,8 %) bolnikov je bil dosežen zadovoljiv imunski odgovor IgG na cepivo proti tetanusu.

### Klinična učinkovitost

#### *Revmatoidni artritis*

Učinkovitost in varnost baricitiniba enkrat na dan so ocenjevali v štirih randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih študijah III. faze pri odraslih bolnikih z zmernim do hudim aktivnim revmatoidnim artritisom, diagnosticiranim v skladu z merili ACR/EULAR 2010 (Preglednica 3). V izhodišču je bila za vključitev potrebna prisotnost najmanj 6 bolečih in 6 oteklih sklepov. Vsi bolniki, ki so zaključili te študije, so se lahko vključili v dolgoročno podaljšano študijo za največ 7 let dodatnega zdravljenja.



### Preglednica 3. Povzetek kliničnega preskušanja

Ime študije (trajanje)	Populacija (Število)	Skupine zdravljenja	Povzetek meril ključnih izidov
RA-BEGIN (52 tednov)	Bolniki, ki še niso bili zdravljeni z metotreksatom (MTX) <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• baricitinib 4 mg QD</li> <li>• baricitinib 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 24. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Radiografsko napredovanje bolezni (mTSS)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 tednov)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• baricitinib 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg s.c. Q2W</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 12. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Radiografsko napredovanje bolezni (mTSS)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> <li>• Jutranja okorelost sklepov</li> </ul>
RA-BUILD (24 tednov)	cDMARD-IR <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• baricitinib 4 mg QD</li> <li>• baricitinib 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Bolniki, ki so prejeli konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila<sup>5</sup>, če so bili stabilni na imunomodulirajoča protirevmatična zdravila ob vstopu v študijo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 12. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> <li>• Radiografsko napredovanje bolezni (mTSS)</li> <li>• Jutranja okorelost sklepov</li> </ul>
RA-BEACON (24 tednov)	TNF-IR <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• baricitinib 4 mg QD</li> <li>• baricitinib 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Bolniki, ki so prejeli konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 12. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> </ul>

Razlaga kratic: QD = enkrat na dan; Q2W = enkrat vsaka 2 tedna; s.c. = subkutano; ACR = Ameriško združenje za revmatologijo (American College of Rheumatology); SDAI = Poenostavljen indeks aktivnosti bolezni (Simplified Disease Activity Index); HAQ-DI = Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja – indeks nezmožnosti (Health Assessment Questionnaire Disability Index); mTSS = modificirana celotna Sharpova ocena (modified Total Sharp Score)

<sup>1</sup> Bolniki, ki so prejeli manj kot 3 odmerke metotreksata (MTX); predhodno niso bili zdravljeni z drugimi konvencionalnimi ali biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili.

<sup>2</sup> Bolniki, ki niso imeli zadostnega odziva na MTX (+/- druga konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila); predhodno niso bili zdravljeni z biološkimi zdravili.

<sup>3</sup> Bolniki, ki niso imeli zadostnega odziva na vsaj eno konvencionalno imunomodulirajoče protirevmatično zdravilo ali pa ga niso prenašali; predhodno niso bili zdravljeni z biološkimi zdravili.

<sup>4</sup> Bolniki, ki niso imeli zadostnega odziva na vsaj eno biološko imunomodulirajoče protirevmatično zdravilo ali pa ga niso prenašali; vključno z najmanj enim zaviralcem TNF.

<sup>5</sup> Najpogostejša sočasna konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila so vključevala MTX, hidroksiklorokin, leflunomid in sulfasalazin.

### Klinični odziv

V vseh študijah so imeli bolniki, zdravljeni z baricitinibom 4 mg enkrat na dan, v 12. tednu statistično značilno višji odziv ACR20, ACR50 in ACR70 v primerjavi s placebom, MTX ali adalimumabom (Preglednica 4). Čas do nastopa učinkovitosti je bil hiter po vseh merilih, pri čemer so pomembno večje odzive opazili že v 1. tednu. Opazili so nadaljnje trajne stopnje odziva, pri čemer so se odzivi ACR20/50/70 ohranili najmanj 2 leti, vključno z dolgoročno podaljšano študijo.

Zdravljenje z baricitinibom 4 mg samim ali v kombinaciji s konvencionalnimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili je v primerjavi s placebom ali monoterapijo z MTX ali adalimumabom povzročilo pomembna izboljšanja vseh posamičnih komponent ACR, vključno s številom bolečih in oteklih sklepov, globalnimi ocenami z vidika bolnika in zdravnika, HAQDI, oceno bolečine in CRP.

V povezavi z učinkovitostjo in varnostjo v podskupinah, določenih z vrstami sočasnih imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil, uporabljenih v kombinaciji z baricitinibom, niso opazili pomembnih razlik.

### Remisija in nizka aktivnost bolezn

V 12. in 24. tednu je v primerjavi s placebom ali MTX statistično značilno večji delež bolnikov, zdravljenih z baricitinibom 4 mg, dosegel remisijo ( $SDAI \leq 3,3$  in  $CDAI \leq 2,8$ ) ali nižjo aktivnost bolezn oziroma remisijo ( $DAS28ESR$  ali  $DAS28hsCRP \leq 3,2$  in  $DAS28ESR$  ali  $DAS28hsCRP < 2,6$ ) (Preglednica 4).

Že v 4. tednu po začetku zdravljenja so v primerjavi s placebom opazili večje stopnje remisije. Remisija in nizka aktivnost bolezn sta se ohranili najmanj 2 leti. Podatki iz dolgoročne podaljšane študije z do 6 let spremljanja kažejo trajno nizko aktivnost bolezn/stopnje remisije.

### **Preglednica 4: Odziv, remisija in telesna zmogljivost**

Študija	RA-BEGIN Bolniki, ki še niso bili zdravljeni z MTX			RA-BEAM Bolniki, zdravljeni z MTX-IR			RA-BUILD Bolniki, zdravljeni s cDMARD-IR			RA-BEACON Bolniki, zdravljeni s TNF-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>ACR20:</b>												
12. teden	59 %	79 %* **	77 %* **	40 %	70 %*** †	61 %***	39 %	66 %* **	62 %* **	27 %	49 %* **	55 %* **
24. teden	62 %	77 %* *	78 %* **	37 %	74 %*** †	66 %***	42 %	61 %* **	65 %* **	27 %	45 %* **	46 %* **
52. teden	56 %	73 %* **	73 %* **		71 %††	62 %						
<b>ACR50:</b>												
12. teden	33 %	55 %* **	60 %* **	17 %	45 %*** ††	35 %***	13 %	33 %* **	34 %* **	8 %	20 %* *	28 %* **
24. teden	43 %	60 %* *	63 %* **	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %* **	44 %* **	13 %	23 %* *	29 %* **

52. teden	38 %	57 %*	62 %*		56 %†	47 %						
<b>ACR70:</b>												
12. teden	16 %	31 %*	34 %*	5 %	19 %*** †	13 %***	3 %	18 %*	18 %*	2 %	13 %*	11 %*
24. teden	21 %	42 %*	40 %*	8 %	30 %*** †	22 %***	8 %	25 %*	24 %*	3 %	13 %*	17 %*
52. teden	25 %	42 %*	46 %*		37 %	31 %						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
12. teden	30 %	47 %*	56 %*	14 %	44 %*** ††	35 %***	17 %	36 %*	39 %*	9 %	24 %*	32 %*
24. teden	38 %	57 %*	60 %*	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %*	52 %*	11 %	20 %*	33 %*
52. teden	38 %	57 %*	63 %*		56 %†	48 %						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
12. teden	6 %	14 %*	20 %*	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
24. teden	10 %	22 %*	23 %*	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %*	15 %*	2 %	5 %	9 %**
52. teden	13 %	25 %*	30 %*		23 %	18 %						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
12. teden	7 %	14 %*	19 %*	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %*	9 %***	2 %	3 %	6 %
24. teden	11 %	21 %*	22 %*	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %*	15 %*	3 %	5 %	9 %*
52. teden	16 %	25 %*	28 %*		22 %	18 %						
<b>HAQ-DI Najmanjša klinično pomembna razlika (znižanje ocene HAQ-DI za ≥ 0,30):</b>												
12. teden	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
24. teden	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
52. teden	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Opomba: Delež na zdravljenje odzivnih bolnikov v vsaki časovni točki na podlagi bolnikov, ki so bili v izhodišču randomizirani za zdravljenje (N). Bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno ali ki so prejeli rešilno zdravljenje, so bili v nadaljevanju upoštevani kot neodzivni na zdravljenje.

Razlaga kratic: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = metotreksat; PBO = placebo

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX za študijo RA-BEGIN)

†  $p \leq 0,05$ ; ††  $p \leq 0,01$ ; †††  $p \leq 0,001$  v primerjavi z adalimumabom

## Radiografski odziv

Učinek baricitiniba na strukturno prizadetost sklepov so radiografsko ocenili v študijah RABEGIN, RABEAM in RABUILD in ga ovrednotili s pomočjo modificirane celotne Sharpove ocene (mTSS) in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje.

Zdravljenje z baricitinibom 4 mg je povzročilo statistično značilno upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov (Preglednica 5). Analize erozij in ocen zožitve sklepne špranje so bile skladne s skupnimi ocenami. Delež bolnikov brez radiografskih znakov napredovanja (sprememba mTSS  $\leq 0$ ) je bil bistveno višji pri baricitinibu 4 mg v primerjavi s placebom v 24. in 52. tednu.

### **Preglednica 5. Radiografske spremembe**

Študija	RA-BEGIN Bolniki, ki še niso bili zdravljeni z MTX			RA-BEAM Bolniki, zdravljeni z MTX-IR			RA-BUILD Bolniki, zdravljeni s cDMARD-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
<b>Modificirana celotna Sharpova ocena, povprečna sprememba od izhodišča:</b>									
24. teden	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. teden	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Delež bolnikov brez radiografskih znakov napredovanja<sup>b</sup>:</b>									
24. teden	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
52. teden	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Razlaga kratic: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = metotreksat; PBO = placebo

<sup>a</sup> Podatki za placebo so bili v 52. tednu izpeljani s pomočjo linearne ekstrapolacije.

<sup>b</sup> Odsotnost napredovanja je bila definirana kot sprememba mTSS  $\leq 0$ .

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX za študijo RA-BEGIN)

## Odzivi, povezani s telesno zmogljivostjo in izidi, povezani z zdravjem

Zdravljenje z baricitinibom 4 mg samim ali v kombinaciji s konvencionalnimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili je povzročilo bistveno izboljšanje telesne zmogljivosti (HAQDI) in bolečine (vizualne analogne lestvice 0–100) v primerjavi z vsemi primerjalnimi zdravili (placebo, MTX, adalimumab). Izboljšanja so opazili že v 1. tednu in so se v študijah RABEGIN in RABEAM ohranila do 52. tedna.

V študijah RABEAM in RABUILD je zdravljenje z baricitinibom 4 mg povzročilo pomembno izboljšanje v povprečnem trajanju in jakosti jutranje okorelosti sklepov v primerjavi s placebom ali adalimumabom, kot so ocenili s pomočjo vsakodnevnih elektronskih dnevnikov.

V vseh študijah so bolniki, zdravljeni z baricitinibom, poročali o izboljšanju kakovosti življenja z vidika bolnika, kot so jo ovrednotili s telesno komponento ocene SF36 (Short Form (36) Health Survey), in o zmanjšanju utrujenosti, kot so jo izmerili na lestvici funkcionalne ocene zdravljenja kronične bolezni - utrujenost FACITF (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

## Baricitinib 4 mg v primerjavi z baricitinibom 2 mg

Razlike v učinkovitosti med odmerkoma 4 mg in 2 mg so bile najbolj očitne v populaciji bDMARDIR (študija RABEACON), v kateri so opazili statistično značilna izboljšanja komponent ACR: število oteklih sklepov, število bolečih sklepov in stopnje sedimentacije eritrocitov pri zdravljenju z

baricitinibom 4 mg v primerjavi s placebom v 24. tednu, ne pa tudi pri zdravljenju z baricitinibom 2 mg v primerjavi s placebom. Poleg tega je bil v obeh študijah, v RABEACON in RABUILD, nastop učinkovitosti hitrejši, obseg učinka pa na splošno večji v skupinah z odmerkom 4 mg v primerjavi z odmerkom 2 mg.

V dolgoročni podaljšani študiji so bili bolniki iz študij RABEAM, RABUILD in RABEACON, ki so dosegli trajno nizko aktivnost bolezni ali remisijo ( $CDAI \leq 10$ ) po najmanj 15 mesecih zdravljenja z baricitinibom 4 mg, danim enkrat na dan, znova randomizirani v razmerju 1 : 1 na dvojno slep način in so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg enkrat na dan ali pa so jemali zmanjšan odmerek 2 mg enkrat na dan. Pri večini bolnikov se je na podlagi ocene CDAI ohranila nizka aktivnost bolezni ali remisija:

- V 12. tednu: 451/498 (91 %) bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg, v primerjavi s 405/498 (81 %) bolnikov, ki so jemali zmanjšan odmerek 2 mg ( $p \leq 0,001$ ).
- V 24. tednu: 434/498 (87 %) bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg, v primerjavi s 372/498 (75 %) bolnikov, ki so jemali zmanjšan odmerek 2 mg ( $p \leq 0,001$ ).
- V 48. tednu: 400/498 (80 %) bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg, v primerjavi z 343/498 (69 %) bolnikov, ki so jemali zmanjšan odmerek 2 mg ( $p \leq 0,001$ ).
- V 96. tednu: 347/494 (70 %) bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg, v primerjavi z 297/496 (60 %) bolnikov, ki so jemali zmanjšan odmerek 2 mg ( $p \leq 0,001$ ).

Večina bolnikov, ki je po zmanjšanju odmerka izgubila status nizke aktivnosti bolezni ali remisije, je znova dosegla nadzor nas bolezni, ko so njihov odmerek spet dvignili na 4 mg.

#### *Odrasli z atopijskim dermatitisom*

Učinkovitost in varnost baricitiniba v monoterapiji ali v kombinaciji s topikalnimi kortikosteroidi (TKS) so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih 16-tedenskih študijah III. faze (BREEZEAD1, AD2 in AD7). Študije so vključevale 1568 bolnikov z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, opredeljenim s splošno oceno raziskovalca (IGA, Investigator's Global Assessment)  $\geq 3$ , oceno indeksa površine in resnosti ekcema (EASI, Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  in prizadetostjo telesne površine (BSA, body surface area)  $\geq 10$  %. Za sodelovanje so bili primerni bolniki, starejši od 18 let, ki so se predhodno nezadostno odzvali na topikalna zdravila ali jih niso prenašali. Bolniki so smeli prejeti rešilno zdravilo (vključno s topikalnim ali sistemskim zdravljenjem) in so bili takrat šteti kot neodzivni bolniki. Ob izhodišču študije BREEZE-AD7 so se vsi bolniki sočasno zdravili s topikalnimi kortikosteroidi in bolniki so smeli uporabljati topikalne zaviralce kalcinevrina. Vsi bolniki, ki so končali te študije, so bili primerni za vključitev v dolgoročno podaljšano študijo (BREEZE AD3), v kateri se je zdravljenje nadaljevalo še do 2 leti.

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija III. faze BREEZEAD4 je v obdobju 52 tednov ocenjevala učinkovitost baricitiniba v kombinaciji s topikalnimi kortikosteroidi pri 463 bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, pri katerih je bilo zdravljenje s peroralnim ciklosporinom neuspešno, ga niso prenašali ali je bilo kontraindicirano.

#### Izhodiščne značilnosti

V s placebom nadzorovanih študijah III. faze (BREEZEAD1, -AD2, -AD7 in -AD4) je bilo po vseh skupinah zdravljenja 37 % žensk, 64 % belcev, 31 % Azijcev in 0,6 % temnopoltih, povprečna starost pa je bila 35,6 leta. V teh študijah je imelo od 42 % do 51 % bolnikov izhodiščni rezultat IGA 4 (hud atopijski dermatitis) in od 54 % do 79 % bolnikov je predhodno prejemale sistemsko zdravljenje za atopijski dermatitis. Povprečni izhodiščni rezultat EASI je bil od 29,6 do 33,5, izhodiščno tedensko povprečje rezultata srbenja po numerični ocenjevalni lestvici srbenja (NRS, Numerical Rating Scale) je bilo od 6,5 do 7,1, povprečni izhodiščni rezultat dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI, Dermatology Life Quality Index) je bil od 13,6 do 14,9 in povprečni izhodiščni skupni rezultat tesnobe in depresije po lestvici HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) od 10,9 do 12,1.

### Klinični odziv

16-tedenski študiji monoterapije (BREEZE-AD1 in BREEZE-AD2) in študija kombinacije s TKS (BREEZE-AD7)

Pomembno večji delež bolnikov, randomiziranih na baricitinib 4 mg, je v 16. tednu dosegel odziv IGA 0 ali 1 (primarni izid), EASI75 ali izboljšanje za  $\geq 4$  točke na lestvici srbenja NRS v primerjavi s placebom (preglednica 6). Slika 1 prikazuje povprečno odstotno spremembo od izhodišča v rezultatu EASI do 16. tedna.

Pomembno večji delež bolnikov, randomiziranih na baricitinib 4 mg, je dosegel izboljšanje za  $\geq 4$  točke na lestvici srbenja NRS v primerjavi s placebom (v 1. tednu zdravljenja v študijah BREEZE-AD1 in AD2 ter v 2. tednu v študiji BREEZE-AD7;  $p < 0,002$ ).

Učinki zdravljenja v podskupinah (telesna masa, starost, spol, rasa, resnost bolezni in predhodno zdravljenje, vključno z imunosupresivi) so bili skladni z rezultati v celokupni študijski populaciji.

### **Preglednica 6. Učinkovitost baricitiniba v 16. tednu (FAS<sup>a</sup>)**

Študija	Monoterapija						Kombinacija s TKS		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Skupina zdravljenja	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 ali 1, % odzivnih bolnikov <sup>b,c</sup>	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % odzivnih bolnikov <sup>c</sup>	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Lestvica srbenja NRS (izboljšanje za $\geq 4$ točke), % odzivnih bolnikov <sup>c,d</sup>	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\*

statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

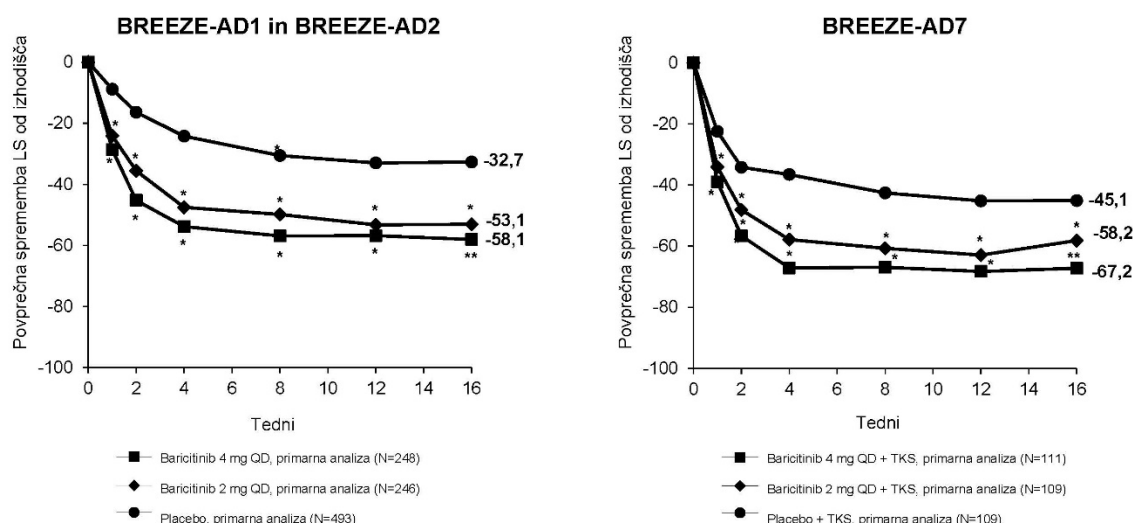
<sup>a</sup> Celoten nabor za analizo (FAS, full analysis set) vključuje vse randomizirane bolnike.

<sup>b</sup> Odzivni bolnik je bil opredeljen kot bolnik z rezultatom IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) z znižanjem za  $\geq 2$  točki na lestvici IGA od 0 do 4.

<sup>c</sup> Nadomeščanje manjkajočih vrednosti z neodzivnostjo: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, ali z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni bolniki.

<sup>d</sup> Rezultati, prikazani za podskupino bolnikov, primernih za oceno (bolniki z izhodiščnim rezultatom srbenja na lestvici NRS  $\geq 4$ ).

**Slika 1. Povprečna odstotna sprememba od izhodišča v rezultatu EASI (FAS)<sup>a</sup>**



LS = najmanjši kvadrati; \* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

<sup>a</sup> Celoten nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike. Podatki, zbrani po dajanju rešilnega zdravila ali po trajni ukinitvi zdravila, so bili šteti kot manjkajoči. Povprečne vrednosti najmanjših kvadratov izhajajo iz analiz mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM, Mixed Model with Repeated Measures).

### Vzdrževanje odziva

Za oceno vzdrževanja odziva je bilo 1373 preskušancev, ki se je 16 tednov zdravilo z baricitinibom v študijah BREEZEAD1 (N = 541), BREEZEAD2 (N = 540) in BREEZEAD7 (N = 292), primernih za vključitev v dolgoročno podaljšano študijo BREEZEAD3. Podatki so na voljo do 68 tednov kumulativnega zdravljenja za bolnike iz študij BREEZEAD1 in BREEZE AD2 ter do 32 tednov kumulativnega zdravljenja za bolnike iz študije BREEZEAD7. Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom (IGA 0, 1 ali 2) po uvedbi baricitiniba so opazili nadaljnji odziv.

### Kakovost življenja/izidi bo navedbah bolnikov pri atopijskem dermatitisu

Tako v študijah monoterapije (BREEZEAD1 in BREEZEAD2) ter v študiji kombinacije s TKS (BREEZEAD7) je baricitinib 4 mg po 16 tednih v primerjavi s placebom pomembno izboljšal izide po navedbah bolnikov, vključno s srbenjem po NRS, spanjem (izmerjeno z lestvicami ADSS), bolečino na koži (na lestvici NRS kožne bolečine), kakovostjo življenja (DLQI) ter simptomi tesnobe in depresije po lestvici HADS, nekorigirano za večkratnost primerjav (glejte preglednico 7).

**Preglednica 7. Rezultati kakovosti življenja/izidov po navedbah bolnikov pri baricitinibu v monoterapiji in baricitinibu v kombinaciji s TKS po 16 tednih (FAS)<sup>a</sup>**

Študija	Monoterapija						Kombinacija s TKS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Skupina zdravljenja	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111

Sprememba postavke 2 po ADSS, povprečje (SE) <sup>c,d</sup>	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Sprememba bolečina ne koži na lestvici NRS, povprečje (SE) <sup>b</sup>	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61*** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Sprememba DLQI, povprečje (SE) <sup>b</sup>	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Sprememba HADS, povprečje (SE) <sup>b</sup>	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

<sup>a</sup> Celoten nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike.

<sup>b</sup> Prikazani rezultati so povprečna sprememba LS od izhodišča (SE). Podatki, zbrani po dajanju rešilnega zdravila ali po trajni ukinitvi zdravila, so bili šteti kot manjkajoči. Povprečne vrednosti LS izhajajo iz analiz mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM).

<sup>c</sup> Postavka 2 po ADSS: povprečno število nočnih zbujanj zaradi srbenja.

<sup>d</sup> Nadomeščanje manjkajočih podatkov z neodzivnostjo: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, ali z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni. Rezultati so prikazani za podskupino bolnikov, primernih za oceno (bolniki s postavko 2 po ADSS  $\geq 2$  ob izhodišču).

Klinični odziv pri bolnikih, ki so imeli izkušnje z zdravljenjem s ciklosporinom ali je pri njih kontraindicirano (študija BREEZE-AD4)

Skupaj je bilo vključenih 463 bolnikov, pri katerih je bil peroralni ciklosporin neuspešen (n = 173), ga niso prenašali (n = 75) ali je bil pri njih kontraindiciran (n = 126). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so po 16 tednih dosegli EASI-75. Primarni in nekateri od najpomembnejših sekundarnih opazovanih dogodkov po 16 tednih so povzeti v preglednici 8.

**Preglednica 8: Učinkovitost baricitiniba v kombinaciji s TKS<sup>a</sup> po 16 tednih v študiji BREEZE-AD4 (FAS)<sup>b</sup>**

Študija	BREEZE- AD4		
	PBO <sup>a</sup>	BARI 2 mg <sup>a</sup>	BARI 4 mg <sup>a</sup>
N	93	185	92
EASI-75, % odzivnih bolnikov <sup>c</sup>	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 ali 1, % odzivnih bolnikov <sup>c, c</sup>	9,7	15,1	21,7*



Lestvica srbenja NRS (izboljšanje za $\geq 4$ točke) % odzivnih bolnikov <sup>c, f</sup>	8,2	22,9*	38,2**
Sprememba povprečja DLQI (SE) <sup>d</sup>	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

<sup>a</sup> Vsi bolniki so prejeli sočasno zdravljenje s topikalnimi kortikosteroidi in so smeli uporabljati topikalne zaviralce kalcinevrina.

<sup>b</sup> Celoten nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike.

<sup>c</sup> Nadomeščanje manjkajočih podatkov z neodzivnostjo: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, ali z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni.

<sup>d</sup> Podatki, zbrani po dajanju rešilnega zdravila ali po trajni ukinitvi zdravila, so bili šteti kot manjkajoči. Povprečne vrednosti najmanjših kvadratov izhajajo iz analiz mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM).

<sup>e</sup> Odzivni bolnik je bil opredeljen kot bolnik z rezultatom IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) z znižanjem za  $\geq 2$  točki na lestvici IGA od 0 do 4.

<sup>f</sup> Rezultati, prikazani za podskupino bolnikov, primernih za oceno (bolniki z rezultatom srbenja po lestvici NRS  $\geq 4$  ob izhodišču).

### *Alopecia areata*

Učinkovitost in varnost baricitiniba enkrat na dan so ocenjevali v eni adaptivni študiji II./III. faze (BRAVE-AA1) in eni študiji III. faze (BRAVE-AA2). Del s III. faze študije BRAVEAA1 in študija III. faze BRAVEAA2 sta bili randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani 36-tedenski študiji z do 200-tedenskima fazama podaljšanja. V obeh študijah III. faze so bili bolniki randomizirani na placebo, baricitinib 2 mg ali 4 mg v razmerju 2 : 2 : 3. Primerni bolniki so bili odrasli, stari od 18 do 60 let (moški) in od 18 do 70 let (ženske), pri čemer je morala trenutna epizoda hude alopecie areate (izguba las, ki obsega  $\geq 50$  % lasišča) trajati več kot 6 mesecev. Bolniki, pri katerih je trenutna epizoda trajala več kot 8 let, niso bili primerni, razen če so v zadnjih 8 letih na prizadetih predelih lasišča opazili epizode ponovne rasti. Edina dovoljena sočasna zdravila za alopecio areato so bila finasterid (ali drugi zaviralci 5-alfa reduktaze), peroralni ali topikalni minoksidil in oftalmična raztopina bimatoprost za trepalnice, če so jih bolniki ob vstopu v študijo prejeli v stabilnem odmerku.

V obeh študijah so kot primarni opazovani dogodek ocenjevali delež preskušancev, ki so v 36. tednu dosegli rezultat po lestvici za ocenjevanje resnosti alopecije (SALT, Severity of Alopecia Tool)  $\leq 20$  (80 % ali več lasišča, pokritega z lasmi). Poleg tega so v obeh študijah vrednotili zdravnikovo oceno izgube obrvi in trepalnic na 4-točkovni lestvici (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

### *Izhodiščne značilnosti*

V del s III. faze v študiji BRAVEAA1 in študijo III. faze BRAVEAA2, je bilo vključenih 1.200 odraslih bolnikov. V vseh skupinah zdravljenja je bila povprečna starost 37,5 leta, 61 % bolnikov je bilo žensk. Povprečno trajanje alopecie areate od pojava je bilo 12,2 leta, povprečno trajanje trenutne epizode izgube las pa 3,9 leta. Mediana rezultata SALT v študijah je bila 96 (kar je enakovredno izgubi las na 96 % lasišča), približno 44 % bolnikov pa je poročalo o alopecii universalis. V študijah je imelo ob izhodišču 69 % bolnikov pomembno ali popolno izgubo obrvi, 58 % pa pomembno ali popolno izgubo trepalnic, izmerjeno po lestvici ClinRO z rezultati za obrvi in trepalnice 2 ali 3. Približno 90 % bolnikov je v določenem trenutku pred vstopom v študijo prejelo vsaj eno zdravilo za alopecio areato, 50 % pa vsaj en sistemski imunosupresiv. V času trajanja študij so o uporabi odobrenega sočasnega zdravila za alopecio areato poročali samo pri 4,3 % bolnikov.

### Klinični odziv

V obeh študijah je pomembno večji delež bolnikov, randomiziranih na baricitinib 4 mg enkrat na dan, v primerjavi s placebom v 36. tednu dosegel rezultat  $SALT \leq 20$ , z začetkom že v 8. tednu v študiji BRAVEAA1 in v 12. tednu v študiji BRAVEAA2. Pri večini sekundarnih opazovanih dogodkov so opazili skladno učinkovitost (preglednica 9). Slika 2 prikazuje delež bolnikov, ki so do 36. tedna dosegli rezultat  $SALT \leq 20$ .

Učinki zdravljenja v podskupinah (spol, starost, telesna masa, oGF, rasa, geografsko območje, resnost bolezni, trajanje trenutne epizode alopecie areate) so bili v 36. tednu skladni z rezultati v celokupni študijski populaciji.

**Preglednica 9. Učinkovitost baricitiniba do 36. tedna za združeni študiji (združena populacija za ocenjevanje učinkovitosti v 36. tednu)**

	<b>Združeni podatki študij BRAVE-AA1 (del s III. fazo v študiji II./III. faze) in BRAVE-AA2 (študija III. faze)*</b>		
	Placebo N = 345	Baricitinib 2 mg N = 340	Baricitinib 4 mg N = 515
SALT $\leq 20$ v 36. tednu	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT $\leq 20$ v 24. tednu	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
Rezultat ClinRO za izgubo obrvi 0 ali 1 v 36. tednu z izboljšanjem za $\geq 2$ točki od izhodišča <sup>b</sup>	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
Rezultat ClinRO za izgubo trepalnic 0 ali 1 v 36. tednu z izboljšanjem za $\geq 2$ točki od izhodišča <sup>b</sup>	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Sprememba rezultata Skindex16, prilagojenega za alopecio areato, področje čustev, povprečje (SE) <sup>c</sup>	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Sprememba rezultata Skindex16, prilagojenega za alopecio areato, področje funkcioniranja, povprečje (SE) <sup>c</sup>	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = izid po navedbi zdravnika; SN = standardna napaka

<sup>a</sup> Združena populacija za ocenjevanje učinkovitosti v 36. tednu: vsi bolniki, vključeni v del s III. fazo v študiji BRAVEAA1 in v študijo BRAVEAA2.

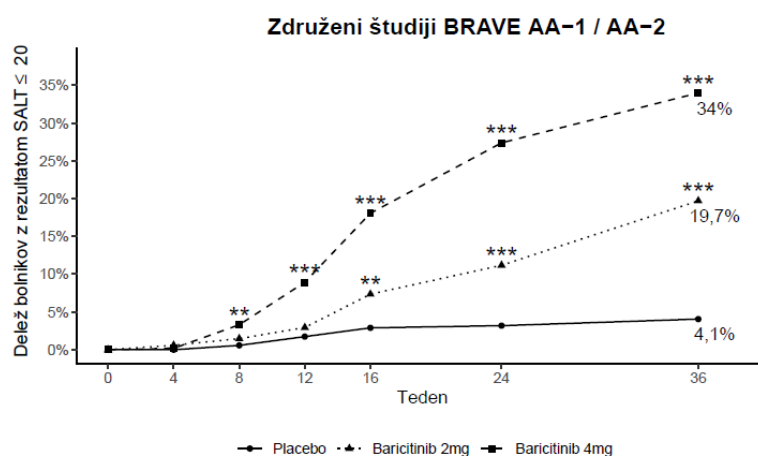
\* Rezultati združene analize so skladni z rezultati posameznih študij.

\*\* Statistično pomembno s prilagoditvijo za večkratnost na grafični shemi testiranja v vsaki posamezni študiji.

<sup>b</sup> Bolniki z rezultatom ClinRO za izgubo obrvi  $\geq 2$  ob izhodišču: 236 (placebo), 240 (baricitinib 2 mg), 349 (baricitinib 4 mg). Bolniki z rezultatom ClinRO za izgubo trepalnic  $\geq 2$  ob izhodišču: 186 (placebo), 200 (baricitinib 2 mg), 307 (baricitinib 4 mg). Obe lestvici ClinRO uporabljata 4točkovno lestvico odziva v razponu od 0, ki označuje, da ni izpadanja las, do 3, ki kaže, da ni opaznih dlak na obrveh/brez opaznih trepalnic.

<sup>c</sup> Velikosti vzorcev za analizo po lestvici Skindex16, prilagojeni za alopecio areato, v 36. tednu, so n= 256 (placebo), 249 (baricitinib 2 mg), 392 (baricitinib 4 mg).

## Slika 2: Delež bolnikov z rezultatom SALT $\leq 20$ do 36. tedna



\*\*p vrednost za baricitinib v primerjavi s placebom  $\leq 0,01$ ; \*\*\*p vrednost za baricitinib v primerjavi s placebom  $\leq 0,001$ .

### Učinkovitost do 52. tedna

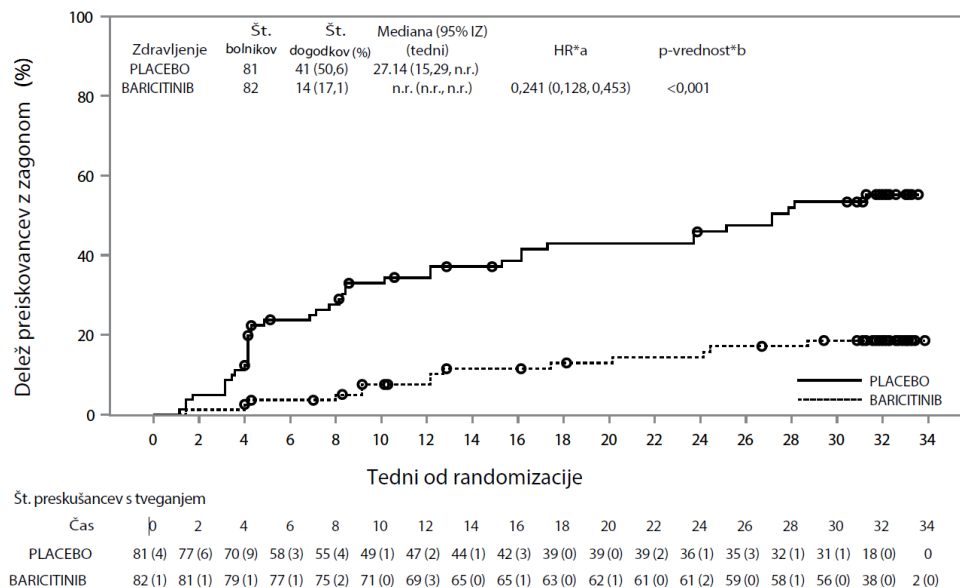
Delež bolnikov, zdravljenih z baricitinibom, ki so dosegli rezultat SALT  $\leq 20$ , se je po 36. tednu še povečeval in je v 52. tednu dosegel 39,0 % bolnikov, ki so prejeli baricitinib 4 mg. Rezultati za podpopulacije glede na izhodiščno resnost bolezni in trajanje epizode so bili v 52. tednu skladni z rezultati, opaženimi v 36. tednu, in z rezultati za celokupno študijsko populacijo.

### Podštudija zmanjševanja odmerka

V študiji BRAVEAA2 so bili bolniki, ki so od začetne randomizacije prejeli baricitinib 4 mg enkrat na dan in so v 52. tednu dosegli rezultat SALT  $\leq 20$ , ponovno randomizirani na dvojno slep način ter so nadaljevali z odmerkom 4 mg enkrat na dan ali pa so jim zmanjšali odmerek na 2 mg enkrat na dan.



**Slika 3. Čas do zagona bolezni v obdobju DBW**



IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti; n.r. = ni relevantno; št. = število

\* a HR - stratificirano po kategorijah juvenilnega idiopatskega artritisa (poliartikularni in razširjeni oligoartikularni v primerjavi z artritidom, povezanim z entezitidom, in juvenilnim psoriatičnim artritidom).

\*b p-vrednost izhaja iz testa log rank, stratificiranega po kategorijah juvenilnega idiopatskega artritisa (poliartikularni in razširjeni oligoartikularni v primerjavi z artritidom, povezanim z entezitidom, in juvenilnim psoriatičnim artritidom).

Rezultati časa do zagona bolezni in ocen PedACR so bili na splošno skladni med podtipi juvenilnega idiopatskega artritisa in osnovnimi značilnostmi (vključno s starostjo, geografskim območjem, telesno maso, predhodno uporabo bioloških zdravil, sočasno uporabo MTX ali kortikosteroidov) ter so bili skladni z rezultati v celotni študijski populaciji.

### *Pediatrični atopijski dermatitis*

Učinkovitost in varnost baricitiniba v kombinaciji s TKS so ocenjevali v eni randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani 16-tedenski študiji III. faze (BREEZE AD PEDS). Študija je vključevala 483 bolnikov z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, opredeljenim z rezultatom IGA  $\geq 3$ , rezultatom EASI  $\geq 16$  in prizadetostjo BSA  $\geq 10$  %. Za sodelovanje so bili primerni bolniki, stari od 2 do manj kot 18 let, ki so se predhodno nezadostno odzvali na topikalna zdravila ali jih niso prenašali ter so bili kandidati za sistemsko zdravljenje. Vsi bolniki so imeli sočasno predpisane topikalne kortikosteroide majhne ali srednje jakosti in bolniki so med študijo smeli uporabljati topikalne zaviralce kalcinevrina. Bolnike so v razmerju 1 : 1 : 1 : 1 randomizirali na placebo ali majhen, srednji ali velik preskušani odmerek baricitiniba (kar je privedlo do enakovredne izpostavljenosti 1 mg, 2 mg ali 4 mg pri odraslih bolnikih z AD). Študija vključuje potekajoče, do 4-letno dolgoročno podaljšanje.

### Izhodiščne značilnosti

V vseh skupinah zdravljenja je bilo 76 % belcev, 15 % Azijcev in 3 % temnopoltih, 50 % je bilo ženskega spola, povprečna starost pa je bila 12 let, pri čemer jih je bilo 72 % starih najmanj 10 let in 28 % manj kot 10 let. Bolniki, stari 6 let in manj, so sestavljali 14 % populacije (6 let [N = 28], 5 let [N = 11], 4 leta [N = 16], 3 leta [N = 8], 2 leti [N = 5]). V tej študiji je imelo 38 % bolnikov izhodiščni rezultat IGA 4 (hud atopijski dermatitis) in 42 % bolnikov je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje za atopijski dermatitis. Povprečni izhodiščni rezultat EASI je bil od 12,2 do 70,8,

izhodiščno tedensko povprečje rezultata srbenja po numerični ocenjevalni lestvici srbenja (NRS) pri bolnikih, starih vsaj 10 let, je bilo 5,5 (SD = 2,6).

### Klinični odziv

Statistično pomemben večji delež bolnikov, randomiziranih na odmerek baricitiniba, enakovreden 4 mg, je v 16. tednu dosegel odziv IGA 0 ali 1 (primarni izid), EASI75 ali izboljšanje za  $\geq 4$  točke na lestvici srbenja NRS v primerjavi s placebom (preglednica 10). Slika 4 prikazuje časovni potek doseganja rezultata IGA 0 ali 1.

Učinki zdravljenja v podskupinah (telesna masa, starost, spol, rasa, resnost bolezni in predhodno zdravljenje, vključno z imunosupresivi) so bili skladni z rezultati v celokupni študijski populaciji.

**Preglednica 10. Učinkovitost baricitiniba pri pediatričnih bolnikih v 16. tednu<sup>a</sup>**

Študija	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	Enakovredno BARI 4 mg
N	122	120
IGA 0 ali 1, % odzivnih bolnikov <sup>b,c</sup>	16,4	41,7**
EASI75, % odzivnih bolnikov <sup>c</sup>	32,0	52,5**
Lestvica srbenja NRS (izboljšanje za $\geq 4$ točke), % odzivnih bolnikov <sup>c,d</sup>	16,4	35,5**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

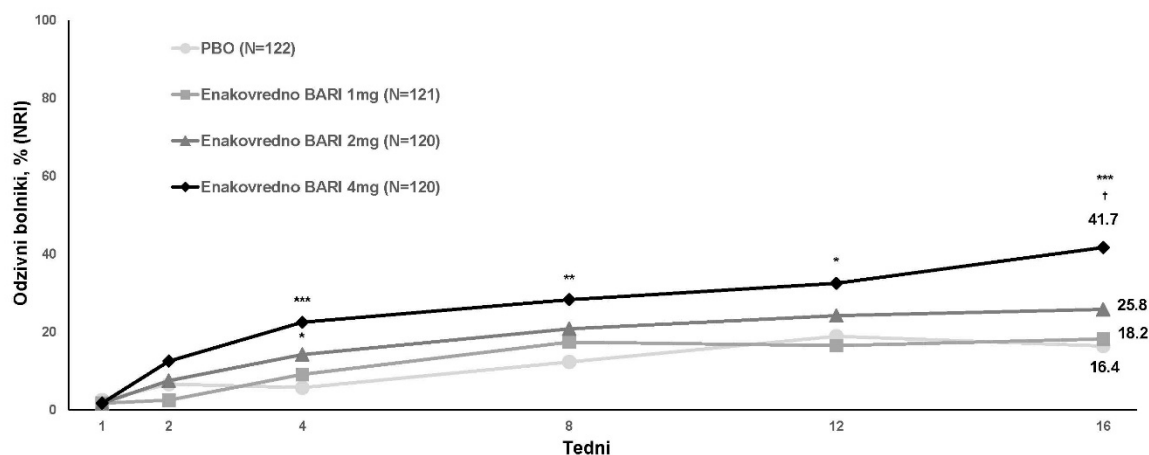
<sup>a</sup> Populacija z namenom zdravljenja (ITT – Intent-to-Treat) (vsi randomizirani bolniki)

<sup>b</sup> Odzivni bolnik je bil opredeljen kot bolnik z rezultatom IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) z znižanjem za  $\geq 2$  točki na lestvici IGA od 0 do 4.

<sup>c</sup> Nadomeščanje manjkajočih vrednosti z neodzivnostjo: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, ali z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni bolniki.

<sup>d</sup> Rezultati, prikazani za podskupino bolnikov, primernih za oceno (bolniki, stari  $\geq 10$  let, z izhodiščnim rezultatom srbenja na lestvici NRS  $\geq 4$ , enakovredno BARI 4 mg N = 62; placebo, N = 55).

**Slika 4. Časovni potek pri pediatričnih bolnikih za doseganje rezultata IGA 0 ali 1 z izboljšanjem za  $\geq 2$  točki do 16. tedna**



BARI = baricitinib; NRI = nadomeščanje manjkajočih vrednosti z neodzivnostjo; PBO = placebo\*  
p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 v primerjavi s PBO (nazivna p-vrednost; logistična regresijska  
analiza); † statistično pomembno s prilagajanjem za večkratnost primerjav

Pomembno večji delež bolnikov, randomiziranih na odmerek baricitiniba, enakovreden 4 mg, je že v  
4. tednu dosegel izboljšanje za  $\geq 4$  točke na lestvici srbenja NRS v primerjavi s placebom (prilagojeno  
za večkratnost primerjav).

Potreba po sočasni uporabi TKS se je zmanjšala, kot dokazuje mediana zmanjšanja količine TKS v  
gramih pri odmerku baricitiniba, enakovrednem 4 mg, v primerjavi s placebom v 16-tedenskem  
obdobju, in večja mediana števila dni brez TKS pri odmerku baricitiniba, enakovrednem 4 mg,  
(25 dni) v primerjavi s placebom (11 dni) v 16-tedenskem obdobju.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z  
baricitinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije, za zdravljenje kroničnega idiopatskega  
artritisa, atopijskega dermatitisa in alopecie areate (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji  
glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost baricitiniba v odmerku do 12 mg/dan so ocenjevali pri 71 bolnikih s kronično atipično  
nevtrofilno dermatozo z lipodistrofijo in zvišano telesno temperaturo (CANDLE – *Chronic Atypical  
Neutrophilic Dermatoses with Lipodystrophy and Elevated Temperature*, n = 10), s stanji, povezanimi  
s CANDLE (CANDLE-RC, n = 9), z vaskulopatijo, povezano s stimulatorjem gena za interferon, s  
pojavitvijo v otroštvu (SAVI – *Stimulator of Interferon Gene Associated Vasculopathy with onset during  
Infancy*, n = 8), z juvenilnim dermatomiozitisom (JDM – *Juvenile Dermatomyositis*, n = 5) in s  
sindromom AicardiGoutières (AGS – *AicardiGoutières Syndrome*, n = 39). Skupno število bolnikov-  
let izpostavljenosti (PYE – *Patient-Years of Exposure*) je bilo 251. Zaradi metodoloških  
pomanjkljivosti pri teh bolnikih ni bilo mogoče izpeljati zaključkov o učinkovitosti baricitiniba.  
Čeprav so vzorci varnosti izkazovali podobnosti z indikacijami pri odraslih, so bile pogostnosti  
neželenih dogodkov na splošno večje. V populaciji z AGS so opazili tri smrtne izide; ni jasno, ali so  
bili ti smrtni izidi povezani z zdravljenjem z baricitinibom.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po peroralnem dajanju baricitiniba so opazili z odmerkom sorazmerno povečanje sistemske  
izpostavljenosti v razponu terapevtskih odmerkov. Farmakokinetika baricitiniba je glede na čas  
linearna.

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju se baricitinib hitro absorbira z medianim časom  $t_{max}$  približno 1 ure (razpon  
0,5–3,0 ure) in z absolutno biološko razpoložljivostjo približno 79 % (CV = 3,94 %). Vnos hrane je  
povzročil zmanjšano izpostavljenost za do 14 %, zmanjšanje vrednosti  $C_{max}$  za do 18 % in zakasnen  
 $t_{max}$  za 0,5 ur. Dajanja zdravila ob obrokih niso povezali s klinično pomembnim učinkom na  
izpostavljenost.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve po dajanju z intravensko infuzijo je znašal 76 l, kar kaže na  
porazdelitev baricitiniba v tkiva. Baricitinib se v približno 50 % veže na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Baricitinib se presnavlja zlasti s CYP3A4, pri čemer so ugotovili, da biotransformacija poteka pri  
manj kot 10 % odmerka. V plazmi ni bilo mogoče količinsko določiti nobenega presnovka. V študiji  
klinične farmakologije se je baricitinib izločal v glavnem kot nespremenjena učinkovina v urinu

(69 %) in blatu (15 %), prepoznali so le 4 manjše oksidativne presnovke (3 v urinu; 1 v blatu) kar skupno predstavlja približno 5 % in 1 % odmerka. *In vitro* je baricitinib substrat za CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP in MATE2K ter je morda klinično pomemben zaviralec prenašalca OCT1 (glejte poglavje 4.5). Baricitinib ni zaviralec prenašalcev OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 in MATE2-K v klinično pomembnih koncentracijah.

### Izločanje

Izločanje skozi ledvice je primarni mehanizem očistka baricitiniba z glomerularno filtracijo in aktivnim izločanjem prek OAT3, Pgp, BCRP in MATE2-K. V študiji klinične farmakologije se je približno 75 % danega odmerka izločilo z urinom, približno 20 % odmerka pa se je izločilo z blatom.

Povprečni navidezni očistek (CL/F) in razpolovni čas pri bolnikih z revmatoidnim artritisom sta znašala 9,42 l/uro (CV = 34,3 %) in 12,5 ure (CV = 27,4 %). Vrednosti  $C_{max}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom 1,4- in 2,0-krat višji kot pri zdravih preskušancih.

Povprečni navidezni očistek (CL/F) in razpolovni čas pri bolnikih z atopijskim dermatitisom sta znašala 11,2 l/uro (CV = 33,0 %) in 12,9 ure (CV = 36,0 %). Vrednosti  $C_{max}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih z atopijskim dermatitisom 0,8-krat višji kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

Povprečni navidezni očistek (CL/F) in razpolovni čas pri bolnikih z alopecio areato sta znašala 11,0 l/uro (CV = 36,0 %) in 15,8 ure (CV = 35,0 %). Vrednosti  $C_{max}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih z alopecio areato 0,9-krat višji kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

### Okvara ledvic

Dokazali so, da delovanje ledvic pomembno vpliva na izpostavljenost baricitinibu. Povprečna razmerja AUC med bolniki z blago in zmerno okvaro ledvic ter bolniki z normalnim delovanjem ledvic so 1,41 (90-odstotni IZ: 1,151,74) in 2,22 (90-odstotni IZ: 1,812,73). Povprečna razmerja vrednosti  $C_{max}$  med bolniki z blago in zmerno okvaro ledvic ter bolniki z normalnim delovanjem ledvic so 1,16 (90-odstotni IZ: 0,921,45) in 1,46 (90-odstotni IZ: 1,171,83). Glejte poglavje 4.2 za priporočila o odmerjanju.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter niso opazili klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko baricitiniba. Uporabe baricitiniba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučevali.

### Starejši

Starost  $\geq 65$  let ali  $\geq 75$  let nima učinka na izpostavljenost baricitinibu ( $C_{max}$  in AUC).

### Pediatrična populacija

#### *Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Razpolovna doba pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, je bila od 8 do 9 ur.

Izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih s telesno maso  $< 30$  kg in  $\geq 30$  kg: pri bolnikih s telesno maso  $< 30$  kg s povprečno starostjo 8,1 leta in razponom od 2,0 do 16,0 let sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{max}$  381 h\*ng/ml (76 %) oziroma 62,1 ng/ml (39 %). Pri bolnikih s telesno maso  $\geq 30$  kg s povprečno starostjo 14,1 leta in razponom od 9,0 do 17,0 let sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{max}$  438 h\*ng/ml (68 %) oziroma 60,7 ng/ml (30 %).

Izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih s telesno maso od 10 do  $< 20$  kg in od 20 do  $< 30$  kg: pri bolnikih s telesno maso od 10 do  $< 20$  kg s povprečno starostjo 5,1 leta in razponom od 2,0 do 8,0 let



sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{\max}$  458 h\*ng/ml (81 %) oziroma 77,6 ng/ml (38 %). Pri bolnikih s telesno maso od 20 do < 30 kg s povprečno starostjo 10,3 leta in razponom od 6,0 do 16,0 let sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{\max}$  327 h\*ng/ml (66 %) oziroma 51,2 ng/ml (22 %).

#### *Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih z atopijskim dermatitisom*

Povprečna razpolovna doba pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, je bila od 13 do 18 ur.

Izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih s telesno maso < 30 kg in  $\geq$  30 kg: pri bolnikih s telesno maso < 30 kg s povprečno starostjo 6,4 leta in razponom od 2,0 do 11,1 leta, sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{\max}$  404 h\*ng/ml (78 %) oziroma 60,4 ng/ml (28 %). Pri bolnikih s telesno maso  $\geq$  30 kg s povprečno starostjo 13,5 leta in razponom od 6,2 do 17,9 leta, sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{\max}$  529 h\*ng/ml (102 %) oziroma 57,0 ng/ml (42 %).

Izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih s telesno maso od 10 do < 20 kg in od 20 do < 30 kg: pri bolnikih s telesno maso od 10 do < 20 kg s povprečno starostjo 4,8 leta in razponom od 2,0 do 6,9 leta sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{\max}$  467 h\*ng/ml (80 %) oziroma 73,4 ng/ml (21 %). Pri bolnikih s telesno maso od 20 do < 30 kg s povprečno starostjo 7,5 leta in razponom od 4,8 do 11,1 leta sta bila povprečje in KV% za AUC in  $C_{\max}$  363 h\*ng/ml (72 %) oziroma 52,0 ng/ml (21 %).

#### Drugi intrinzični dejavniki

Telesna masa, starost, spol, rasa in etnično poreklo pri odraslih bolnikih niso imeli klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko baricitiniba. Povprečni učinki intrinzičnih dejavnikov na parametre farmakokinetike (AUC in  $C_{\max}$ ) so bili na splošno v okviru variabilnosti farmakokinetike baricitiniba pri posameznem preiskovancu. Zato na podlagi teh bolnikovih dejavnikov prilagajanje odmerka ni potrebno.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri miših, podganah in psih so opazili znižanje števila limfocitov, eozinofilcev in bazofilcev ter izginjanje limfatičnih centrov v organih/tkivih imunskega sistema. Pri psih so pri približno sedemkratniku izpostavljenosti pri človeku opazili oportunistične okužbe, povezane z demodikozo (garjami). Pri miših, podganah in psih so pri približno 6- do 36-kratniku izpostavljenosti pri človeku opazili znižanja parametrov rdečih krvničk. Pri nekaterih psih so opazili degeneracijo rastne plošče prsnice, z manjšo pojavnostjo tudi pri kontrolnih živalih, vendar pa s povezavo med odmerkom in učinkom na jakost. Trenutno ni znano, ali je to klinično pomembno.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so ugotovili, da baricitinib zmanjša rast/telesno maso zarodka in povzroča deformacije okostja (pri izpostavljenostih, ki so približno 10- in 39-kratniki izpostavljenosti pri človeku). Pri izpostavljenostih, ki na podlagi AUC ustrezajo 2-kratni izpostavljenosti pri človeku, niso opazili neželenih učinkov na zarodek.

V kombinirani študiji plodnosti podganjih samcev/samic je baricitinib znižal skupno uspešnost parjenja (zmanjšana plodnost in manjše število spočetij). Pri podganjih samicah so opazili zmanjšano število rumenih telesc in mest implantacije, večjo izgubo pred implantacijo in/ali neželene učinke na preživetje zarodkov v maternici. Ker učinkov na spermatogenezo (kot so ocenili s histopatološkimi postopki) ali opazovanih dogodkov v zvezi s semenčicami/spermo podganjih samcev ni bilo, je bila nižja skupna uspešnost parjenja najverjetneje posledica teh učinkov na samice.

Baricitinib so zaznali v mleku podgan v obdobju laktacije. V študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja podgan so opazili manjše telesne mase in nižje postnatalno preživetje mladičev pri izpostavljenostih, ki ustrezajo 4- in 21-kratniku izpostavljenosti za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat  
manitol

#### Filmska obloga

rdeči železov oksid (E172)  
(sojin) lecitin (E322)  
makrogol  
polivinilalkohol  
smukec  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena in aluminija v škatlah s po 14 ali 28 filmsko obloženih tablet.

Perforirani pretisni omoti s posameznimi odmerki iz polivinilklorida/aluminija/orientiranega poliamida in aluminija v škatlah s po 28 x 1 filmsko obloženo tableto.

#### Olumiant 2 mg in 4 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena in aluminija v škatlah s po 14, 28, 35, 56, 84 ali 98 filmsko obloženih tablet.

Perforirani pretisni omoti s posameznimi odmerki iz polivinilklorida/aluminija/orientiranega poliamida in aluminija v škatlah s po 28 x 1 ali 84 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Pri pediatričnih bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, pride v poštev raztapljanje tablet v vodi. Za raztapljanje tablet se sme uporabiti samo voda. Raztopiti je treba samo toliko tablet, kolikor jih je potrebnih za odmere.

- Celo tableto postavite v vsebnik s 5-10 ml vode pri sobni temperaturi in nežno mešajte, da se raztopi. Raztapljanje tablete v motno, blede rožnato suspenzijo lahko traja do 10 minut. Lahko nastane usedlina.
- Ko je tableta raztopljena, ponovno nežno premešajte, bolnik pa naj takoj zaužije celotno suspenzijo.
- Vsebnik izperite s 5-10 ml vode pri sobni temperaturi, bolnik pa naj takoj zaužije celotno vsebino.

Tableta, raztopljena v vodi, je pri sobni temperaturi stabilna do 4 ure.

Če iz katerega koli razloga bolnik ne zaužije celotne suspenzije, ne raztapljajte in ne dajajte dodatne tablete, ampak počakajte do naslednjega predvidenega odmerka.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

### Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

EU/1/16/1170/009

EU/1/16/1170/010

EU/1/16/1170/011

EU/1/16/1170/012

EU/1/16/1170/013

EU/1/16/1170/014

EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. februar 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 12. november 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom baricitiniba na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Glavni cilji programa so opozoriti zdravnike, ki predpisujejo zdravilo na tveganja, povezana z uporabo zdravila, ter poudariti posebne ukrepe za zmanjševanje tveganj, ki jih je treba izvesti pred zdravljenjem z baricitinibom in med njim.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, v kateri se baricitinib trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali baricitinib, prejmejo izobraževalno gradivo za zdravnike, ki mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Navodilo za uporabo, vključno z opozorilno kartico za bolnika

- vodnik za zdravstvene delavce za podporo pri svetovanju bolniku
- dodatne opozorilne kartice za bolnika

**Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- navedbe o indikacijah in odmerjanju, ki poudarjajo, pri katerih bolnikih se baricitinib sme uporabljati.
- baricitinib povečuje možno tveganje za okužbe. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Ker je pri starejših in na splošno v populaciji s sladkorno boleznijo incidenca okužb višja, je pri zdravljenju starejših in bolnikov s sladkorno boleznijo potrebna previdnost. Baricitinib se sme pri bolnikih, starih 65 let in več, uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.
- uporabo baricitiniba je treba prekiniti v primeru herpesa zostra ali katere koli druge okužbe, ki se ne odziva na standardno zdravljenje, dokler dogodek ne mine. Bolnikov se neposredno pred zdravljenjem z baricitinibom ali med njim ne sme cepiti z uporabo živih oslavljenih cepiv.
- priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja vsi bolniki, zlasti pa pediatrični bolniki, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.
- zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo pri bolnikih opraviti presejalni pregled za virusni hepatitis, preden uvedejo zdravljenje z baricitinibom. Prav tako je treba izključiti aktivno tuberkulozo.
- uporaba baricitiniba je povezana s hiperlipidemijo; zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo spremljati bolnikove parametre lipidov in zdraviti hiperlipidemijo, če jo zaznajo.
- baricitinib poveča tveganje za vensko trombozo in pljučno embolijo. Baricitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za GVT/PE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilno ali maligno bolezen. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi GVT/PE.
- pri bolnikih z določenimi dejavniki tveganja, ki se zdravijo z zaviralcem JAK, vključno z baricitinibom, obstaja potencialno povečano tveganje za MACE. Pri bolnikih, starih 65 let in več, kadilcih ali tistih, ki so v preteklosti dalj časa kadili, ter bolnikih z drugimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja se sme baricitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.
- pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno z baricitinibom, so poročali o limfomu in drugih malignih boleznih. Pri bolnikih, starih 65 let in več, kadilcih ali tistih, ki so v preteklosti dalj časa kadili, ter bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za maligno bolezen (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi) se sme baricitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.
- baricitinib je med nosečnostjo kontraindiciran, saj so predklinični podatki pokazali zmanjšano rast plodu in malformacije. Zdravniki morajo ženskam v rodni dobi svetovati, naj med zdravljenjem in še teden dni po zaključku zdravljenja uporabljajo kontracepcijo. Če razmišljajo o načrtovanju nosečnosti, je treba zdravljenje z baricitinibom prekiniti.
- namen in uporaba opozorilne kartice za bolnika.

**Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- zdravljenje z baricitinibom lahko poveča tveganje za okužbe in za reaktivacijo virusa, kar lahko postane resno, če se ne zdravi.
- znake ali simptome okužb, vključno s splošnimi simptomi in še posebej znake in simptome tuberkuloze in herpesa zostra; ter opozorilo za bolnike, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo.
- bolniki morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi miokardnega infarkta ali možganske kapi.
- baricitiniba se med nosečnostjo ne sme jemati. Ženske morajo obvestiti zdravnika, če zanosijo (ali če želijo zanositi).
- baricitinib lahko povzroči krvni strdek v nogi, ki lahko potuje do pljuč; navedba opisa znakov in simptomov, skupaj z opozorilom za bolnike, naj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na pojav krvnega strdka.

- baricitinib lahko povzroči nemelanomskega kožnega raka; bolniki se morajo pogovoriti z zdravnikom, če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove kožne spremembe ali če se spremeni videz obstoječih sprememb.
- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.
- bolnik mora imeti opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokazati vsem zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njegovo zdravljenje.



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLE ZA 1 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete  
baricitinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1 mg baricitiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vključena bo koda QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1170/017 (14 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/16/1170/018 (28 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/16/1170/019 (28 x 1 filmsko obložena tableta)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olumiant 1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI ZA 1 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 1 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

PON  
TOR  
SRE  
ČET  
PET  
SOB  
NED

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOTI ZA 1 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 1 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLE ZA 2 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete  
baricitinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 2 mg baricitiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
35 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
84 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vključena bo koda QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1170/001	(14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/002	(28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/004	(35 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/005	(56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/006	(84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/008	(98 filmsko obloženih tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olumiant 2 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI ZA 2 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 2 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

PON  
TOR  
SRE  
ČET  
PET  
SOB  
NED

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOTI ZA 2 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 2 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLE ZA 4 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete  
baricitinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 4 mg baricitiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
35 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
84 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vključena bo koda QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1170/009	(14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/010	(28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/012	(35 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/013	(56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/014	(84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/016	(98 filmsko obloženih tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olumiant 4 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI ZA 4 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 4 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

PON  
TOR  
SRE  
ČET  
PET  
SOB  
NED

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOTI ZA 4 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 4 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete** **Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete** **Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete** baricitinib

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Olumiant in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Olumiant
3. Kako jemati zdravilo Olumiant
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Olumiant
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Olumiant in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Olumiant vsebuje učinkovino baricitinib. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janus kinaze, ki pomagajo zmanjšati vnetje.

##### **Revmatoidni artritis**

Zdravilo Olumiant se uporablja za zdravljenje odraslih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, vnetno boleznijo sklepov, če predhodno zdravljenje ni bilo dovolj učinkovito ali če ga bolnik ni prenašal. Zdravilo Olumiant lahko uporabljamo samo ali pa skupaj z nekaterimi drugimi zdravili, kot je npr. metotreksat.

Zdravilo Olumiant deluje tako, da zmanjšuje dejavnost encima v telesu, imenovanega »Janus kinaza«, ki sodeluje pri vnetju. Z zmanjšanjem delovanja tega encima zdravilo Olumiant pomaga zmanjšati bolečino, okorelost in otekanje vaših sklepov ter utrujenost in pomaga upočasniti pojav poškodb na kosteh in hrustancu v sklepih. Ti učinki vam lahko pomagajo opravljati vaše običajne vsakodnevne dejavnosti in na ta način izboljšati z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov z revmatoidnim artritisom.

##### **Atopijski dermatitis**

Zdravilo Olumiant se uporablja za zdravljenje otrok, starih 2 leti in več, mladostnikov in odraslih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki je znan tudi kot atopijski ekcem. Zdravilo Olumiant se lahko uporablja skupaj z zdravili proti ekcemu, ki jih nanesete na kožo, ali pa samostojno.

Zdravilo Olumiant deluje tako, da zmanjšuje dejavnost encima v telesu, imenovanega »Janus kinaza«, ki sodeluje pri vnetju. Z zmanjšanjem delovanja tega encima zdravilo Olumiant pomaga izboljšati stanje vaše kože in zmanjšati srbenje. Poleg tega lahko izboljša motnje spanja (ki so posledica srbenja) in splošno kakovost življenja. Dokazali so tudi, da zdravilo Olumiant izboljša simptome kožne bolečine, tesnobe in depresije, povezane z atopijskim dermatitisom.



### **Alopecia areata**

Zdravilo Olumiant se uporablja za zdravljenje odraslih s hudo alopecio areato, avtoimunsko boleznijo, za katero je značilna vnetna izguba las in dlak, ki ne povzroča brazgotinjenja, na lasišču, obrazu in včasih na drugih predelih telesa ter je lahko ponavljajoča se in napredujoča.

Zdravilo Olumiant deluje tako, da zmanjšuje dejavnost encima v telesu, imenovanega »Janus kinaza«, ki sodeluje pri vnetju. Z zmanjšanjem delovanja tega encima zdravilo Olumiant pomaga pri ponovni rasti las in dlak na lasišču, obrazu in drugih predelih telesa, ki jih je prizadela bolezen.

### **Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, artritis, povezan z entezitisom, in juvenilni psoriatični artritis**

Zdravilo Olumiant se uporablja za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, vnetne bolezni sklepov, pri otrocih, starih 2 leti in več.

Zdravilo Olumiant se uporablja tudi za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom, vnetne bolezni sklepov in prirastišč vezi na kosti, pri otrocih, starih 2 leti in več.

Zdravilo Olumiant se uporablja tudi za zdravljenje aktivnega juvenilnega psoriatičnega artritisa, stanja, pri katerem vnetno bolezen sklepov pogosto spremlja psoriaza, pri otrocih, starih 2 leti in več.

Zdravilo Olumiant se lahko uporablja samostojno ali skupaj z metotreksatom.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Olumiant**

### **Ne jemljite zdravila Olumiant**

- če ste alergični na baricitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olumiant ali med zdravljenjem z njim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- ste starejši od 65 let. Pri bolnikih, starih 65 let in več, je tveganje za okužbe, težave s srcem, vključno s srčnim infarktom, in nekatere vrste raka lahko povečano. Zdravnik se bo pogovoril z vami, ali je zdravilo Olumiant primerno za vas.
- imate okužbo ali če ste nagnjeni k okužbam. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek večje utrujenosti kot običajno ali težave z zobmi, saj so to lahko znaki okužbe. Zdravilo Olumiant lahko zmanjša sposobnost vašega telesa za obrambo pred okužbami in lahko poslabša obstoječo okužbo ali pa poveča verjetnost, da boste dobili novo okužbo. Če imate sladkorno bolezen ali ste starejši od 65 let, je pri vas verjetnost za okužbo lahko večja.
- imate tuberkulozo ali če ste jo imeli v preteklosti. Preden boste prejeli zdravilo Olumiant, boste morda morali opraviti preiskave na tuberkulozo. Obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Olumiant pri vas pojavi vztrajen kašelj, zvišana telesna temperatura, nočno potenje in izguba telesne mase, saj so to lahko znaki tuberkuloze.
- ste imeli okužbo s herpesom (pasavcem), saj ji zdravilo Olumiant lahko omogoči, da se pojavi znova. Obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Olumiant pri vas pojavi boleč kožni izpuščaj z mehurji, saj so to lahko znaki pasavca.
- imate hepatitis B ali C ali če ste ga imeli v preteklosti.
- boste cepljeni. Med uporabo zdravila Olumiant vam ne smejo dati nekaterih (živih) cepiv.
- imate ali ste imeli raka, kadite ali ste kadili v preteklosti, saj se bo zdravnik pogovoril z vami, ali je zdravilo Olumiant primerno za vas.
- vaša jetra slabo delujejo.
- imate ali ste imeli težave s srcem, saj se bo zdravnik pogovoril z vami, ali je zdravilo Olumiant primerno za vas.
- ste v preteklosti imeli krvne strdke v venah nog (globoka venska tromboza) ali v pljučih (pljučna embolija) ali je pri vas tveganje za to povečano (na primer če ste nedavno imeli večji

kirurški poseg, če uporabljate hormonske kontraceptive/hormonsko nadomestno zdravljenje ali če so pri vas ali vašem bližnjem sorodniku ugotovili motnjo strjevanja krvi). Zdravnik se bo pogovoril z vami, ali je zdravilo Olumiant primerno za vas. Obvestite zdravnika, če se vam nenadoma pojavi zasoplost ali težave z dihanjem, bolečina v prsnem košu ali bolečina v zgornjem delu hrbta, otekanje noge ali roke, bolečina ali občutljivost v nogi ali pordelost ali sprememba barve noge ali roke, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah.

- ste imeli divertikulitis (vrsto vnetja debelega črevesa) ali razjede v želodcu ali črevesju (glejte poglavje 4).
- pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Olumiant, so opazili nemelanomskega kožnega raka. Zdravnik vam lahko priporoči, da med jemanjem zdravila Olumiant opravljate redne preglede kože. Obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži ali če se spremeni videz obstoječih kožnih sprememb.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika:

- piskanje v pljučih,
- huda vrtoglavost ali omotičnost,
- otekanje ustnic, jezika ali grla,
- koprivnica (srbenje ali izpuščaj na koži),
- huda bolečina v trebuhu, zlasti če jo spremljajo povišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje in bruhanje,
- huda bolečina ali tiščanje v prsnem košu (ki se lahko širi na roko, čeljust, vrat, hrbet),
- zasoplost,
- hladen znoj,
- enostranska oslabelost v roki in/ali nogi,
- nerazločen govor.

Morda boste morali pred začetkom jemanja ali med jemanjem zdravila Olumiant opraviti krvne preiskave, s katerimi bodo preverili, ali imate nizko število rdečih krvnih celic (anemija), nizko število belih krvnih celic (nevtropenija ali limfopenija), visoko raven krvnih maščob (holesterol) ali visoke ravni jetrnih encimov, da se bodo prepričali, da vam zdravljenje z zdravilom Olumiant ne bo povzročalo težav.

### **Otroci in mladostniki**

Če je mogoče, morajo imeti otroci in mladostniki pred uporabo zdravila Olumiant opravljena vsa cepljenja.

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let.

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom z alopecio areato, mlajšim od 18 let, saj ni na voljo nobenih informacij o uporabi pri tej bolezni.

### **Druga zdravila in zdravilo Olumiant**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta pred jemanjem zdravila Olumiant obvestiti, če jemljete katerokoli drugo zdravilo, kot so na primer:

- probenecid (za zdravljenje protina), saj lahko to zdravilo poveča ravni zdravila Olumiant v vaši krvi. Če jemljete probenecid, je priporočeni odmerek zdravila Olumiant za odrasle 2 mg enkrat na dan, pri otrocih in mladostnikih pa je treba odmerek prepoloviti.
- protirevmatična zdravila za injiciranje.
- zdravila za injiciranje, ki zavirajo imunski sistem, vključno s t.i. tarčnimi biološkimi zdravili (protitelesi).
- zdravila, ki jih uporabljamo za nadzor nad imunskim odzivom telesa, kot so npr. azatioprin, takrolimus ali ciklosporin.
- druga zdravila, ki spadajo v skupino zaviralcev Janus kinaze.

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za divertikulitis, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolečih in/ali vnetnih stanj mišic ali sklepov) in/ali opiodi (ki se uporabljajo za zdravljenje hude bolečine), in/ali kortikosteroidi (ki se običajno uporabljajo za zdravljenje vnetnih bolezni) (glejte poglavje 4).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Uporabljati morate učinkovito kontracepcijo, da med zdravljenjem z zdravilom Olumiant in vsaj še en teden po zadnjem zdravljenju z zdravilom Olumiant preprečite zanositev. Če zanosite, morate obvestiti zdravnika, saj se zdravila Olumiant med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Zdravila Olumiant ne smete uporabljati, ko dojite, saj ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Olumiant. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Olumiant.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Olumiant nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo Olumiant vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Olumiant**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem vaše bolezni. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Odrasli z revmatoidnim artritismom, atopijskim dermatitisom in alopecio areato**

Priporočeni odmerek je 4 mg enkrat na dan. Zdravnik vam lahko predpiše manjši odmerek 2 mg enkrat na dan, še posebej, če ste starejši od 65 let ali če pri vas obstaja povečano tveganje za okužbe, krvne strdke, pomembne srčno-žilne dogodke ali raka.

Če zdravilo ustrezno deluje, se bo zdravnik morda odločil, da je odmerek mogoče znižati.

Če je delovanje vaših ledvic oslABLJENO, je priporočeni odmerek zdravila Olumiant 2 mg enkrat na dan.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso  $\geq 30$  kg je 4 mg enkrat na dan. Priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso od 10 kg do  $< 30$  kg je 2 mg enkrat na dan.

Če je delovanje vaših ledvic oslABLJENO, je treba priporočeni odmerek zdravila Olumiant prepoloviti.

Pri pediatričnih bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, pride v poštev raztapljanje tablet v vodi.

- Celo tableto postavite v vsebnik s 5-10 ml vode pri sobni temperaturi in nežno mešajte, da se raztopi (razpade). Raztapljanje tablete v motno, blede rožnato suspenzijo lahko traja do 10 minut. Lahko nastane usedlina.
- Ko je tableta raztopljena, ponovno nežno premešajte in mešanico takoj zaužijte.
- Vsebnik izperite s 5-10 ml vode pri sobni temperaturi, nežno premešajte in mešanico takoj zaužijte, da zagotovite vnos celotnega odmerka.

Za raztapljanje tablet se sme uporabiti samo voda.

Tableta, raztopljena v vodi, je pri sobni temperaturi stabilna do 4 ure.

Če je tableta raztopljena v vodi in zaužijete samo del raztopljenega odmerka, počakajte do naslednjega dneva in vzemite naslednji predvideni odmerek.

### **Način uporabe**

Zdravilo Olumiant je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto morate pogoltniti z nekaj vode. Tablete lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Da si boste lažje zapomnili, kdaj morate vzeti zdravilo Olumiant, ga poskusite jemati vsak dan ob istem času.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Olumiant, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Olumiant, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Morda se bodo pri vas pojavili nekateri neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Olumiant**

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če ste pozabili vzeti svoj odmerek za ves dan, enostavno preskočite zamujeni odmerek in kot običajno vzemite le enkratni odmerek naslednjega dne.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Olumiant**

Ne prenehajte jemati zdravila Olumiant, če vam tega ni naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

**Okužbe, kot sta pasasti izpuščaj in pljučnica**, ki se lahko pojavita pri največ 1 od 10 bolnikov:

Če opazite katerega od spodaj naštetih simptomov, morate takoj obvestiti zdravnika ali poiskati zdravniško pomoč, saj lahko gre za znake:

- pasavca (herpes zoster): boleč kožni izpuščaj z mehurji in zvišano telesno temperaturo (to je bilo pri atopijskem dermatitisu zelo redko, pri alopecii areati pa občasno),
- pljučnice: trdovraten kašelj, zvišana telesna temperatura, kratka sapa in utrujenost (to je bilo pri atopijskem dermatitisu in alopecii areati občasno);

Resna pljučnica in resen herpes zoster sta bila občasna neželena učinka.

### **Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe nosu in grla
- visoke ravni krvnih maščob (holesterola), ki jih pokaže krvna preiskava

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- herpesne ranice (herpes simpleks)
- okužba, ki povzroča siljenje na bruhanje ali drisko (gastroenteritis)
- okužba sečil
- visoko število krvnih ploščic (celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi), ki jih pokaže krvna preiskava (to je bilo pri atopijskem dermatitisu in alopecii areati občasno)
- glavobol
- siljenje na bruhanje (navzea; to je bilo pri atopijskem dermatitisu občasno)
- bolečine v trebuhu (to je bilo pri alopecii areati občasno)
- visoke ravni jetrnih encimov, ki jih pokaže krvna preiskava (to je bilo pri atopijskem dermatitisu občasno)

- izpuščaj
- akne (to je bilo pri revmatoidnem dermatitisu občasno)
- povečanje ravni encima, imenovanega kreatin-kinaza, ki jo pokaže krvna preiskava (to je bilo pri revmatoidnem dermatitisu občasno)
- vnetje (otekanje) mešičkov dlak, zlasti na predelu lasišča, povezano s ponovno rastjo dlak (opaženo pri alopecii areati)

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nizko število belih krvnih celic (nevtrofilcev), ki jih pokaže krvna preiskava
- visoke ravni krvnih maščob (trigliceridov), ki jih pokaže krvna preiskava
- visoke ravni jetrnih encimov, ki jih pokaže krvna preiskava (to je bilo pri alopecii areati pogosto)
- pridobivanje telesne mase
- otekanje obraza,
- urtikarija,
- krvni strdki v pljučnih žilah,
- krvni strdek v nožnih ali medeničnih venah, kar imenujemo globoka venska tromboza (GVT),
- divertikulitis (boleče vnetje majhnih žepov v sluznici debelega črevesa).

**Otroci in mladostniki**

- **Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, artritis, povezan z entezitisom, in juvenilni psoriatični artritis:** V študiji pri otrocih, starih 2 leti in več, s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, artritisom, povezanim z entezitisom, in juvenilnim psoriatičnim artritisom, je bil glavobol zelo pogost, nizko število belih krvnih celic in krvni strdki v pljučih pa pogosti (1 otrok od 82 otrok).
- **Pediatrični atopijski dermatitis:** V študiji pri otrocih, starih 2 leti in več, z atopijskim dermatitisom, so bili neželeni učinki skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih, razen majhnega števila belih krvnih celic (nevtrofilcev), kar je bilo pogostejše v primerjavi z odraslimi.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Olumiant

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Olumiant

- Učinkovina je baricitinib. Ena tableta vsebuje 2 ali 4 miligrame baricitiniba.
- Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, (glejte poglavje 2 »Zdravilo Olumiant vsebuje natrij«) magnezijev stearat, manitol, rdeči železov oksid (E172), (sojin) lecitin (E322), makrogol, polivinilalkohol, smukec in titanov dioksid (E171).

### Izgled zdravila Olumiant in vsebina pakiranja

Olumiant 1 mg filmsko obložene tablete so zelo svetlo rožnate, okrogle tablete dimenzij 6,75 mm, z vtisnjnim napisom »Lilly« na eni strani in »1« na drugi strani.

Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete so svetlo rožnate, podolgovate tablete dimenzij 9 x 7,5 mm, z vtisnjnim napisom »Lilly« na eni strani in »2« na drugi strani.

Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete so srednje rožnate, okrogle tablete premera 8,5 mm, z vtisnjnim napisom »Lilly« na eni strani in »4« na drugi strani.

Tablete so zaobljene in imajo vdolbino na obeh straneh, da jih lažje primete.

Tablete Olumiant 1 mg so na voljo v pretisnih omotih s po 14 in 28 tabletami v koledarskih pretisnih omotih ter 28 x 1 tableta v perforiranem pretisnem omotu s posameznimi odmerki. Tablete Olumiant 2 mg in 4 mg so na voljo v pretisnih omotih s po 14, 28, 35, 56, 84 in 98 tabletami v koledarskih pretisnih omotih ter 28 x 1 in 84 x 1 tableta v perforiranem pretisnem omotu s posameznimi odmerki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Severna Irska)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Odtrgajte ta del navodila za uporabo in ga shranite pri sebi.**

<p><b>Informacije za bolnike o zdravilu OLUMIANT (baricitinib)</b> <b>Ta dokument vsebuje pomembne informacije, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom Olumiant.</b></p> <p>Te informacije imejte pri sebi in jih pokažite vsem zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v vašo zdravstveno oskrbo ali zdravljenje.</p> <p><b>Vaše ime:</b></p> <hr/> <p><b>Ime zdravnika (ki je predpisal zdravilo Olumiant):</b></p> <hr/> <p><b>Telefonska številka zdravnika:</b></p> <hr/>	<p><b><u>Nosečnost:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ne jemljite zdravila Olumiant, če ste noseči, ali če menite, da bi lahko bili noseči.</li><li>• Med jemanjem zdravila Olumiant uporabljajte učinkovito kontracepcijo (in še 1 teden po zaključku zdravljenja).</li><li>• Če zanosite ali če želite zanositi, morate takoj obvestiti zdravnika.</li></ul> <p><b><u>Okužbe:</u></b> Zdravilo Olumiant lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča možnost, da dobite novo okužbo oziroma poveča možnost za reaktivacijo virusa. Če imate sladkorno bolezen ali ste starejši od 65 let, je pri vas verjetnost za okužbe večja. Okužba lahko postane resna, če se ne zdravi. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot so npr.:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• vročina, rane, občutek večje utrujenosti kot običajno ali težave z zobmi.</li><li>• kašelj, ki ne mine, nočno potenje in izguba telesne mase. To so lahko simptomi tuberkuloze (infekcijske bolezni pljuč).</li><li>• boleč kožni izpuščaj z mehurji. To je lahko znak okužbe z virusom herpesa zostra.</li></ul> <p><b><u>Nemelanomski kožni rak</u></b> Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Olumiant, so opazili nemelanomskega kožnega raka. Obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži ali če se spremeni videz obstoječih kožnih sprememb.</p> <p><b><u>Krvni strdki:</u></b> Zdravilo Olumiant lahko povzroči stanje, pri katerem nastane krvni strdek v nogi, ki lahko potuje do pljuč. Povejte zdravniku, če se pojavijo kateri koli od naslednjih simptomov:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• otekanje ali bolečina v eni nogi ali roki</li><li>• toplota ali pordelost ene noge ali roke</li></ul>
---	--



	<ul style="list-style-type: none"><li>• nepričakovana kratka sapa</li><li>• hitro dihanje</li><li>• bolečina v prsnem košu</li></ul> <p><b><u>Srčni infarkt ali možganska kap:</u></b> Takoј povejte zdravniku, če se pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• huda bolečina ali tiščanje v prsnem košu (ki se lahko širi v roke, čeljust, vrat, hrbet)</li><li>• zasoplost</li><li>• hladen znoj</li><li>• enostranska oslabeledost roke in/ali noge</li><li>• nerazločen govor</li></ul>
--	---