

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Olumiant 1 mg filmuhúðaðar töflur

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Olumiant 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af baricítíníbi.

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af baricítíníbi.

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af baricítíníbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Olumiant 1 mg filmuhúðaðar töflur

Mjög ljósbleikar, 6,75 mm kringlóttar töflur töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „1“ á hinn hliðinni.

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleikar, 9 x 7,5 mm aflangar töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „2“ á hinn hliðinni.

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, 8,5 mm kringlóttar töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „4“ á hinn hliðinni.

Á báðum hliðum töflunnar er dæld.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Baricítíníbi er ætlað til meðferðar á meðalvirkri eða alvarlega virkri iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa svarað nægilega eða haft óþol fyrir einu eða fleirum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Nota má baricítíníbi sem einlyfja meðferð eða samhliða metótrexati (sjá upplýsingar um mismunandi samsettar meðferðir í köflum 4.4, 4.5 og 5.1).

Bráðaofnæmishúðbólga (atopic dermatitis)

Baricitíníb er ætlað til meðferðar við meðalvirkri eða alvarlega virkri bráðaofnæmishúðbólgu hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri, 2 ára og eldri, sem eru gjaldgengir fyrir altæka meðferð.

### Blettaskalli (alopecia areata)

Baricitíníb er ætlað til meðferðar við umtalsverðum blettaskalla hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

### Barnaliðagigt af óþekktum orsökum

Baricitinib er ætlað til meðferðar við virkri barnaliðagigt af óþekktum orsökum hjá sjúklingum 2 ára og eldri sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við eða óþol fyrir einni eða fleiri fyrri meðferðum með hefðbundnum efnasmíðuðum eða líffræðilegum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum:

- Fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (polyarticular juvenile idiopathic arthritis) (fjölliðagigt sem er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum [RF+ eða RF-], margliðagigt (extended oligoarticular)),
- Festumeinagigt (enthesitis-related arthritis) og
- Barnasóraliðagigt (juvenile psoriatic arthritis).

Nota má baricitíníb sem einlyfja meðferð eða samhliða metótrexati.

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Læknar með reynslu af greiningu og meðferð samþykktra ábendinga skulu hefja meðferðina.

### Skammtar

#### *Iktσύki*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag. Ráðlagt er að gefa 2 mg einu sinni á dag sjúklingum í aukinni hættu á segareki í bláæðum, alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (MACE) eða illkynja sjúkdómum, sjúklingum  $\geq 65$  ára og sjúklingum með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.4). Íhuga má skammtinn 4 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem ekki ná fullnægjandi stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 2 mg einu sinni á dag. Íhuga á skammtinn 2 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem hafa náð samfelldri stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 4 mg einu sinni á dag og eru gjaldgengir fyrir skammtaminnkun (sjá kafla 5.1).

#### *Bráðaofnæmishúðbólga*

##### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag. Ráðlagt er að gefa 2 mg einu sinni á dag sjúklingum í aukinni hættu á segareki í bláæðum, alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (MACE) eða illkynja sjúkdómum, sjúklingum  $\geq 65$  ára og sjúklingum með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.4). Íhuga má skammtinn 4 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem ekki ná fullnægjandi stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 2 mg einu sinni á dag. Íhuga á skammtinn 2 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem hafa náð samfelldri stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 4 mg einu sinni á dag og eru gjaldgengir fyrir skammtaminnkun (sjá kafla 5.1).

Nota má baricitíníb með eða án staðbundinnar notkunar barkstera. Verkun baricitíníbs getur aukist ef lyfið er notað samhliða staðbundinni notkun barkstera (sjá kafla 5.1). Nota má calcineurin-hemla staðbundið, en einskorða á slíka notkun við viðkvæm svæði, svo sem andlit, háls, húðfellingar og kynfærasvæði.

Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin batamerki eftir 8 vikna meðferð.

### *Börn og unglingar (2 ára og eldri)*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga sem veiga 30 kg eða meira. Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem veiga frá 10 kg og allt að 30 kg er 2 mg einu sinni á dag. Íhuga á að minnka skammtinn um helming handa sjúklingum sem hafa náð samfelldri stjórn á virkni sjúkdómsins með ráðlögðum skammti og eru gjaldgengir fyrir skammtaminnkun.

Nota má baricitíníbi með eða án staðbundinnar notkunar barkstera. Nota má calcineurin-hemla staðbundið, en einskorða á slíka notkun við viðkvæm svæði, svo sem andlit, háls, húðfellingar og kynfærasvæði.

Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin merki um ávinning af meðferðinni eftir 8 vikna meðferð.

### *Blettaskalli*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag. Ráðlagt er að gefa 2 mg einu sinni á dag sjúklingum í aukinni hættu á segareki í bláæðum, alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (MACE) eða illkynja sjúkdómum, sjúklingum  $\geq 65$  ára og sjúklingum með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.4). Íhuga má skammtinn 4 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem ekki ná fullnægjandi stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 2 mg einu sinni á dag. Íhuga á skammtinn 2 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem hafa náð samfelldri stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 4 mg einu sinni á dag og eru gjaldgengir fyrir skammtaminnkun (sjá kafla 5.1).

Þegar stöðugri svörun hefur verið náð er ráðlagt að halda meðferð áfram a.m.k. í nokkra mánuði, til að komast hjá bakslagi. Endurmeta á ávinning og áhættu af meðferðinni reglulega fyrir hvern sjúkling.

Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin batamerki eftir 36 vikna meðferð.

### *Barnaliðagigt af óþekktum orsökum (frá 2 ára til allt að 18 ára aldri)*

Ráðlagður skammtur af baricitíníbi er 4 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga sem veiga 30 kg eða meira. Ráðlagður skammtur af baricitíníbi fyrir sjúklinga sem veiga frá 10 kg allt að 30 kg er 2 mg einu sinni á dag.

Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin batamerki eftir 12 vikna meðferð.

### *Upphaf meðferðar*

Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með heildareitilfrumufjölda (absolute lymphocyte count, ALC) lægri en  $0,5 \times 10^9$  frumur/l, heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophile count, ANC) lægri en  $1 \times 10^9$  frumur/l eða hjá sjúklingum þar sem blóðrauðagildi er lægra en 8 g/dl. Hefja má meðferð þegar gildi eru komin yfir þessi mörk (sjá kafla 4.4).

### *Skammtaminnkun*

Ef sjúklingar taka lyf sem eru öflugir hemlar á virkni OAT3-flutningspróteina (Organic Anion Transporter 3), svo sem próbenesíð, eða eru með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 60 ml/mín, á að minnka ráðlagða skammta um helming hjá sjúklingum á barnsaldri, en ráðlagður skammtur fyrir slíka fullorðna sjúklinga er 2 mg (sjá kafla 4.5).

### *Sérstakir sjúklingahópar*

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna sjúklinga með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 60 ml á mínútu er 2 mg einu sinni á dag. Minnka á ráðlagðan skammt baricitinibs um helming hjá sjúklingum á

barnsaldri með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 60 ml á mínútu. Ekki er mælt með notkun baricítíníbs hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Ekki er mælt með notkun baricítíníbs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Klínísk reynsla hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára er mjög takmörkuð.

#### *Börn (yngri en 2 ára)*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun baricítíníbs hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Upplýsingar um skömmtun hjá börnum 2 ára og eldri eru í kafla 4.2 hér fyrir ofan.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun baricítíníbs hjá börnum yngri en 18 ára með blettaskalla. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Baricítíníb skal taka einu sinni á dag með eða án matar og taka má lyfið á hvaða tíma dags sem er.

#### *Önnur aðferð við gjöf lyfsins hjá börnum*

Íhuga má að útbúa dreifu úr töflunum í vatni handa börnum sem ekki geta gleypst heilar töflur. Eingöngu á að nota vatn til að útbúa dreifu úr töflunum. Eingöngu á að útbúa dreifu úr þeim fjölda tafna sem þarf til að gefa skammtinn.

Ef öll dreifan er ekki tekin, af einhverri ástæðu, á ekki að útbúa dreifu úr annarri töflu og gefa hana, heldur bíða þar til taka á næsta skammt.

Leiðbeiningar um hvernig útbúa eigi dreifu úr lyfinu fyrir gjöf þess eru í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eingöngu á að nota baricitíníð ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir hjá:

- sjúklingum 65 ára og eldri;
- sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar eða aðra áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi (eins og þeim sem reykja eða hafa áður reykt til langs tíma);
- sjúklingum með áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm)

##### Notkun JAK-hemla handa sjúklingum 65 ára og eldri

Í ljósi aukinnar hættu á alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (MACE), illkynja sjúkdómum, alvarlegum sýkingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er hjá sjúklingum 65 ára og eldri, eins og sést hefur í stórri slembiraðaðri rannsókn á tofacítíníði (annar JAK-hemill), á eingöngu að nota baricitíníð handa þessum sjúklingum ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir.

##### Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og stundum banvænar sýkingar hjá sjúklingum sem fá aðra JAK-hemla.

Meðferð með baricitíníði hefur verið tengd aukinni tíðni sýkinga, s.s. sýkinga í efri hluta öndunarfæra, samanborið við lyfleysu (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki leiddi samsett meðferð með metótrexati til aukinnar tíðni sýkinga samanborið við einlyfja meðferð með baricitíníði.

Meta skal áhættu og ávinning meðferðar vandlega áður en meðferð með baricitíníði er hafin hjá sjúklingum með virkar, langvinnar eða endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.2). Ef sýking kemur upp skal fylgjast vel með sjúklingnum og stöðva meðferðina tímabundið ef hann bregst ekki við hefðbundinni meðferð. Ekki skal hefja meðferð að nýju fyrir en sýkingin er horfin.

Þar sem tíðni sýkinga er almennt aukin hjá öldruðum og sjúklingum með sykursýki skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum og sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum eldri en 65 ára á eingöngu að nota baricitíníð ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir.

##### *Berklar*

Skima á fyrir berklum (TB) áður en meðferð er hafin. Ekki á að gefa sjúklingum með virka berkla baricitíníð. Íhuga skal berklalyfjameðferð áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða dulda berklasýkingu.

##### Óeðlileg blóðgildi

Í klínískum rannsóknum var greint frá heildarfjölda daufkyrninga (ANC)  $< 1 \times 10^9$  frumur/l, heildareitilfrumufjölda (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  frumur/l og blóðrauða  $< 8$  g/dl.

Ekki skal hefja meðferð, eða stöðva skal hana tímabundið, hjá sjúklingum þar sem ANC  $< 1 \times 10^9$  frumur/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  frumur/l eða blóðrauðagildi  $< 8$  g/dl koma fram við reglubundið eftirlit með sjúklingi (sjá kafla 4.2).

Hjá öldruðum sjúklingum með iktsýki er aukin hætta á eitilfrumnafjölgun í blóði. Mjög sjaldgæft er að tilkynnt hafi verið um illkynja eitilfrumufjölgun.

##### Endurvirkjun veiru

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá endurvirkjun veiru, þar á meðal endurvirkjun herpesveiru (t.d. ristill, áblásturssótt) (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki var oftast tilkynnt um ristil (herpes zoster) hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem áður höfðu fengið

meðferð með bæði líffræðilegum og hefðbundnum efnasmíðuðum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Ef sjúklingur fær ristil skal stöðva meðferðina tímabundið þar til sýkingin hverfur.

Framkvæma skal skimun fyrir lifrabólgu af völdum veiru í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en meðferð með baricitíníbi hefst. Sjúklingar með staðfesta virka lifrabólguþýkingu af gerð B eða C voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Sjúklingar sem voru með mótefni gegn lifrabólgu C en neikvæðir fyrir RNA úr lifrabólguveiru C gátu tekið þátt. Einnig fengu sjúklingar með mótefni gegn yfirborði lifrabólguveiru B og mótefni gegn kjarnahlutum lifrabólguveiru B án þess að vera með yfirborðsmótefnavaka lifrabólguveiru B að taka þátt; fylgjast skal með slíkum sjúklingum m.t.t. tjáningar á lifrabólguveiru B (HBV) DNA. Ef HBV DNA mælist skal leita ráðlegginga hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum til að skera úr um hvort stöðva eigi meðferð.

### Bólusetning

Engar upplýsingar liggja fyrir um bólusetningarviðbrögð við lifandi bóluefnum hjá sjúklingum sem fá baricitíníbi. Ekki er mælt með notkun lifandi veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með baricitíníbi stendur eða rétt áður en hún hefst. Áður en meðferð er hafin er mælt með því að allir sjúklingar, einkum börn, fái uppfærslu á öllum bólusetningum í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir.

### Blóðfitur

Greint var frá skammtaháðri hækkun á blóðfitugildum hjá sjúklingum á barnsaldri og fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með baricitíníbi (sjá kafla 4.8). Statínmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum dró úr hækkunum á LDL-kólesteróli þannig að gildin urðu eins og fyrir meðferð. Blóðfitugildi á að meta bæði hjá sjúklingum á barnsaldri og fullorðnum sjúklingum um það bil 12 vikum eftir að meðferð er hafin og eftir það á að meðhöndla sjúklinga í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar um blóðfituhækkun.

### Hækkanir á lifrartransamínösum

Greint var frá skammtaháðum hækkunum á virkni alaníntransamínasa (ALAT) og aspartattransamínasa (ASAT) í blóði hjá sjúklingum sem fengu baricitíníbi (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt var um hækkun á gildum ALAT og ASAT í  $\geq 5$  og  $\geq 10$  x efri viðmiðunarmörk (ULN) í klínískum rannsóknum. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki leiddi samsett meðferð með metótrexati til aukinnar tíðni á hækkun lifrartransamínasa samanborið við einlyfja meðferð með baricitíníbi (sjá kafla 4.8).

Ef vart verður við hækkun á ALAT eða ASAT við venjubundna meðferð sjúklings og grunur er um lifrarskemmdir vegna lyfsins skal stöðva meðferð tímabundið þar til búið er að útiloka slíka greiningu.

### Illkynja sjúkdómar

Ónæmistemprandi lyf geta aukið líkurnar á illkynja sjúkdómum, þar á meðal eitilfrumuæxli. Tilkynnt hefur verið um eitilfrumuæxli og aðra illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu JAK-hemla, þ.m.t. baricitíníbi.

Í stórri slembiraðaðri rannsókn á tofacítíníbi (annar JAK-hemill) með virkum samanburði, hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og a.m.k. einn annan áhættuþátt tengdan hjarta- og æðakerfi, sást aukin tíðni illkynja sjúkdóma, einkum lungnakrabbameins, eitilfrumuæxli og húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli, hjá sjúklingum sem fengu tofacítíníbi, borið saman við sjúklinga sem fengu TNF-hemla.

Hjá sjúklingum eldri en 65 ára, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt lengi og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdóma (t.d. illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm) á eingöngu að nota baricitíníbi ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir.

Ráðlagt er að skoða húð reglulega hjá öllum sjúklingum, einkum þeim sem eru með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

### Segarek í bláæðum

Í afturskyggnri áhorfsrannsókn á notkun baricitíníbs hjá sjúklingum með iktsýki sást aukin tíðni segareks í bláæðum samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með TNF-hemlum (sjá kafla 4.8).

Í stórri slembiraðaðri rannsókn á tofacítíníbi (annar JAK-hemill) með virkum samanburði, hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og a.m.k. einn annan áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma, sást skammtaháð aukin tíðni segareks í bláæðum, þ.m.t. segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek, hjá sjúklingum sem fengu tofacítíníb, borið saman við sjúklinga sem fengu TNF-hemla.

Hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynja sjúkdóma (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE)“ og „Illkynja sjúkdómar“) á eingöngu að nota baricitíníb ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir.

Gæta skal varúðar við notkun baricitíníbs hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segarek í bláæðum aðra en áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynja sjúkdóma. Meðal áhættuþátta fyrir segarek í bláæðum annarra en áhættuþátta fyrir hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynja sjúkdóma eru saga um segarek í bláæðum, meiri háttar skurðaðgerðir, kyrrseta, notkun samsettra getnaðarvarnalyfja eða hormónauppbótarmeðferðar og arfgengir storkukvillar.

Endurmeta á sjúklinga reglulega meðan á meðferð með baricitíníbi stendur til að meta hvort breytingar hafi orðið á hættu á segamyndun í bláæðum.

Skoða á sjúklinga með teikn eða einkenni segareks í bláæðum eins fljótt og kostur er og hætta notkun baricitíníbs hjá sjúklingum sem grunur er um að séu með segarek í bláæðum, óháð skammtastærð og ábendingu.

### Alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE)

Í afturskyggnri áhorfsrannsókn á notkun baricitíníbs hjá sjúklingum með iktsýki sást aukin tíðni alvarlegra hjarta- og æðaatvika (MACE) en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-hemlum.

Í stórra slembiraðaðri rannsókn á tofacítíníbi (annar JAK-hemill) með samanburði við virkt lyf, hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og a.m.k. einn annan áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma, sást aukin tíðni alvarlegra hjarta- og æðaatvika (MACE), sem voru skilgreind sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, hjá sjúklingum sem fengu tofacítíníb (annar JAK-hemill), borið saman við sjúklinga sem fengu TNF-hemla.

Því á ekki að nota baricitíníb hjá sjúklingum eldri en 65 ára, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt lengi eða sjúklingum með sögu um hjarta- eða æðasjúkdóm vegna æðakölkunar eða aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma nema engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir.



## Eftirlit á rannsóknarstofu

**Tafla 1. Mælingar á rannsóknarstofu og leiðbeiningar varðandi eftirlit**

Mælingar á rannsóknarstofu	Aðgerð	Leiðbeiningar varðandi eftirlit
Blóðfitugildi	Meðhöndla á sjúklinga í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar um blóðfituhækkun	12 vikum eftir upphaf meðferðar og eftir það í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar um blóðfituhækkun
Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)	Stöðva á meðferð ef ANC < $1 \times 10^9$ frumur/l og hefja má meðferð aftur þegar ANC er komið yfir þetta gildi á ný	Fyrir upphaf meðferðar og eftir það í samræmi við venjubundna meðferð sjúklings
Heildareitilfrumufjöldi (ALC)	Stöðva á meðferð ef ALC < $0,5 \times 10^9$ frumur/l og hefja má meðferð aftur þegar ALC er komið yfir þetta gildi á ný	
Blóðrauði (Hb)	Stöðva á meðferð ef Hb < 8 g/dl og hefja má meðferð aftur þegar Hb er komið yfir þetta gildi á ný	
Lifrartransamínasar	Ef grunur leikur á lifrarskaða af völdum lyfja skal stöðva gjöf tímabundið	

### Ónæmisbælandi lyf

Ekki er mælt með samhliða notkun sjúkdómstemprandi líftækni-gigtarlyfja, líffræðilegra ónæmistemprandi lyfja eða annarra Janus-kínasa (JAK) hemla, þar sem ekki er hægt að útiloka áhættuna á viðbótarónæmisbælingu.

Gögn varðandi notkun baricitíníbs með öflugum ónæmisbælandi lyfjum öðrum en metótrexati (t.d. azatíoprín, takrólímus, ciklósporín) hjá sjúklingum með iktsýki eða barnaliðagigt af óþekktum orsökum eru takmörkuð, Gæta skal varúðar þegar slík samhliða notkun á sér stað (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða ciklósporíni eða öðrum öflugum ónæmisbælandi lyfjum hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla hefur ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

### Ofnæmi

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um ofnæmi sem tengdist gjöf baricitíníbs. Ef fram koma alvarleg ofnæmisviðbrögð eða bráðaofnæmisviðbrögð á að hætta meðferð tafarlaust.

### Sarpbólga

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarpbólgu og rof í meltingarvegi í klínískum rannsóknum og í gögnum eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Baricitíníb skal nota með varúð hjá sjúklingum með sarpbólgu sjúkdóm einkum hjá þeim sem fá samhliða langtíma lyfjameðferð með lyfjum sem tengjast aukinni hættu á sarpbólgu: bólgueyðandi gigtarlyfjum, barksterum og ópíóíðum. Tafarlaust skal meta sjúklinga með ný teikn og einkenni frá kviðarholi svo hægt sé að snemmgreina sarpbólgu eða rof í meltingarvegi.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Lyfhrifamiliverkanir

#### *Ónæmisbælandi lyf*

Notkun samhliða sjúkdómstemprandi líftækni-gigtarlyfjum, líffræðilegum ónæmistemprandi lyfjum eða öðrum JAK-hemlum hefur ekki verið rannsökuð. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki eða barnaliðagigt af óþekktum orsökum var notkun baricitíníbs með öflugum ónæmisbælandi lyfjum svo sem azatíoprín, takrólímus eða cíklósporín, takmörkuð og ekki er hægt að útiloka áhættuna á viðbótarónæmisbælingu. Hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla hefur notkun samhliða cíklósporíni eða öðrum öflugum ónæmisbælandi lyfjum ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

### Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf baricitíníbs

#### *Flutningsprótein*

*In vitro* er baricitíníb hvarfefni fyrir lífrænt anjónaflutningsprótein (OAT)3, P-glýkóprótein (Pgp), viðnámsprótein brjóstakrabbeins (BCRP) og fjöllyfja- og eiturefnaútprýstiprótein (MATE)2-K. Í klínískri lyfjafræðirannsókn leiddi gjöf próbenesíðs (sem er OAT3-hemill með miklum hamlandi áhrifum) til um það bil tvöfaldrar hækkunar á  $AUC_{(0-\infty)}$  án þess að breytingar yrðu á  $t_{max}$  eða  $C_{max}$  baricitíníbs. Þar af leiðandi á að helminga ráðlagðan skammt af baricitíníbi hjá sjúklingum sem taka sterka OAT3-hemla, svo sem próbenesíð (sjá kafla 4.2). Engar klínískar lyfjafræðirannsóknir hafa verið gerðar á OAT3-hemlum sem hafa minni hamlandi áhrif. Forlyfið leflúnómíð breytist hratt í teriflúnómíð, sem er vægur OAT3-hemill og gæti því leitt til aukinnar útsetningar fyrir baricitíníbi. Þar sem sérstakar rannsóknir á milliverkunum hafa ekki verið gerðar skal gæta varúðar ef leflúnómíð eða teriflúnómíð er notað samtímis baricitíníbi. Samtímis notkun OAT3-hemlanna íbúprófens og díklófenaks getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir baricitíníbi, en hamlandi áhrif þeirra á OAT3 eru minni en áhrif próbenesíðs og því er ekki búist við milliverkunum sem skipta máli klínískt. Samhliða gjöf baricitíníbs með cíklósporíni (Pgp/BCRP-hemill) eða metótrexati (hvarfefni ýmissa flutningspróteina svo sem OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 og MRP4) leiddi ekki til klínískt marktækra áhrifa á útsetningu fyrir baricitíníbi.

#### *Cýtókróm P450-ensím*

*In vitro* er baricitíníb hvarfefni cýtókróm P450 ensíms (CYP)3A4 þó svo minna en 10% af skammtinum umbroti með oxun. Í klínískum lyfjafræðirannsóknum leiddi samhliða gjöf baricitíníbs og ketókónazóls (sem er öflugur CYP3A-hemill) ekki til klínískt marktækra áhrifa á lyfjahvörf baricitíníbs. Samhliða gjöf baricitíníbs og flúkónazóls (sem er meðalöflugur hemill fyrir CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) eða rífampisíns (sem er öflugur CYP3A-örvi) leiddi ekki til klínískt marktækra breytinga á útsetningu fyrir baricitíníbi.

#### *Lyf sem breyta sýrustigi í maga*

Hækkun á pH-gildi í maga með ómeprazóli hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir baricitíníbi.

### Hugsanleg áhrif baricitíníbs á lyfjahvörf annarra lyfja

#### *Flutningsprótein*

*In vitro* hefur baricitíníb ekki hamlandi áhrif á OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 eða MATE2-K við þétni sem skiptir máli klínískt. Baricitíníb gæti haft klínískt mikilvæg hamlandi áhrif á OCT1, en þó eru ekki þekkt nein sértæk hvarfefni fyrir OCT1 þar sem hægt væri að segja fyrir um klínískt mikilvægar milliverkanir. Í klínískum lyfjafræðirannsóknum hafði það engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu þegar baricitíníb var gefið samhliða dígoxíni (hvarfefni Pgp) eða metótrexati (hvarfefni ýmissa flutningspróteina).

### *Cýtókróm P450-ensím*

Í klínískum lyfjafræðirannsóknum leiddi samhlíða gjöf baricitíníbs og CYP3A-hvarfefnanna símvastatíns, etínýlestradíóls eða levónorgestrels ekki til klínískt marktækra breytinga á lyfjahvörfum þessara lyfja.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Komið hefur í ljós að JAK/STAT-ferlið tekur þátt í viðloðun milli fruma og frumuskaftun sem getur haft áhrif á þroska fósturvísis snemma á fósturskeiði. Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun baricitíníbs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Baricitíníb var vansköpunarvaldur hjá rottum og kaninum. Dýrarannsóknir gefa til kynna að baricitíníb í stærri skömmtum geti haft skaðleg áhrif á beinmyndun á meðgöngu (*in utero*).

Ekki má nota baricitíníb á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að meðferð lýkur. Ef sjúklingur verður barnshafandi jafnframt meðferð með baricitíníbi skal upplýsa foreldra um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort baricitíníb/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að baricitíníb skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti og konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota baricitíníb. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með baricitíníbi.

### Frjósemi

Rannsóknir á dýrum gefa til kynna að hugsanlega dragi úr frjósemi kvenna meðan á meðferð með baricitíníbi stendur en engin áhrif voru á sæðismyndun hjá körlum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Baricitíníb hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun baricitíníbs eru hækkun á LDL-kólesteróli (26,0%), sýkingar í efri hluta öndunarfæra (16,9%), höfuðverkur (5,2%), herpes-sýking (herpes simplex) (3,2%), og þvagfærasýkingar (2,9%). Alvarleg lungnabólga og alvarlegur ristill (herpes zoster) komu fyrir hjá sjúklingum með iktsýki í sjaldgæfum tilvikum.

## Tafla yfir aukaverkanir

Áætluð tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10\ 000$ ). Tíðnitölur í töflu 2 eru byggðar á samanlögðum gögnum úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins, hjá sjúklingum með iktsýki, bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla nema annað sé tekið fram; ef verulegur munur á tíðni kom fram milli ábendinga er þess getið í neðanmálgreinum við töfluna.

**Tafla 2. Aukaverkanir**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri hluta öndunarfæra	Ristill (herpes zoster) <sup>b</sup> Áblásturssótt (herpes simplex) Maga- og garnabólga Þvagfærasýkingar Lungnabólga <sup>d</sup> Hárslíðursbólga <sup>e</sup>	
Blóð og eitlar		Blóðflagnafjölgun >600 x 10 <sup>9</sup> frumur/l <sup>a,d</sup>	Daufkyrningafæð <1 x 10 <sup>9</sup> frumur/l <sup>a</sup>
Ónæmiskerfi			Þroti í andliti Ofsakláði
Efnaskipti og næring	Kólesterólhækkun <sup>a</sup>		Þriglýseríðahækkun <sup>a</sup>
Taugakerfi		Höfuðverkur	
Æðar			Segamyndun í djúplægum bláæðum <sup>b</sup>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Lungnablóðrek <sup>f</sup>
Meltingarfæri		Ógleði <sup>d</sup> Kviðverkur <sup>d</sup>	Sarpbólga
Lifur og gall		Hækkun á ALAT $\geq 3$ x efri viðmiðunarmörk <sup>a,d</sup>	Hækkun á ASAT $\geq 3$ x efri viðmiðunarmörk <sup>a,c</sup>
Húð og undirhúð		Útbrot Þrymlabólur <sup>c</sup>	
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á kreatínfosfókínasa >5 x efri viðmiðunarmörk <sup>a,c</sup>	Þyngdaraukning

<sup>a</sup> Þar á meðal breytingar sem greindust í eftirliti á rannsóknarstofu (sjá texta hér á eftir).

<sup>b</sup> Tíðnitölur fyrir ristil og segamyndun í djúplægum bláæðum eru byggðar á klínískum rannsóknum á iktsýki.

<sup>c</sup> Þrymlabólur og hækkun á kreatínfosfókínasa í >5 x efri viðmiðunarmörk voru sjaldgæfar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á iktsýki.

<sup>d</sup> Ógleði og hækkun á ALAT í  $\geq 3$  x efri viðmiðunarmörk voru sjaldgæfar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á bráðaofnæmishúðbólgu. Kviðverkur var sjaldgæfur í klínískum rannsóknum á blettaskalla. Lungnabólga og blóðflagnafjölgun í >600 x 10<sup>9</sup> frumur/l voru sjaldgæfar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á bráðaofnæmishúðbólgu og blettaskalla.

<sup>e</sup> Hækkun á ASAT í  $\geq 3$  x efri viðmiðunarmörk var algeng í klínískum rannsóknum á blettaskalla.

<sup>f</sup> Tíðni lungnablóðreks er byggð á klínískum rannsóknum á iktsýki og bráðaofnæmishúðbólgu.

§ Hárslíðursbólga sást í klínískum rannsóknum á blettaskalla. Hún kom yfirleitt fram í þeim hluta hársvarðarins sem tengdist endurvexti hárs.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Meltingarfæri*

Í 52 vikna klínískum rannsóknum á iktsýki hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var tíðni ógleði meiri þegar um samsetta meðferð með metótrexati og baricitíníbi var að ræða (9,3%) samanborið við einlyfja meðferð með metótrexati (6,2%) eða einlyfja meðferð með baricitíníbi (4,4%). Í sameinuðum gögnum úr klínískum rannsóknum á iktsýki, bráðaofnæmishúðbólgu og blettaskalla var ógleði algengust á fyrstu 2 vikum meðferðar.

Kviðverkur var yfirleitt vægur og tímabundinn, tengdist ekki sýkingum eða bólgusjúkdómum í meltingarvegi og leiddi ekki til þess að hlé væri gert á meðferð.

#### *Sýkingar*

Í sameinuðum gögnum úr klínískum rannsóknum á iktsýki, bráðaofnæmishúðbólgu og blettaskalla voru flestar sýkingar vægar eða miðlungi alvarlegar. Í rannsóknum sem tóku til beggja skammtastærða var tilkynnt um sýkingar hjá 31,0% sjúklinga sem fengu 4 mg skammt, 25,7% sjúklinga sem fengu 2 mg skammt og 26,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum á iktsýki leiddi meðferð samhliða metótrexati til aukinnar tíðni sýkinga, borið saman við einlyfjameðferð með baricitíníbi. Ristill (herpes zoster) var algengur hjá sjúklingum með iktsýki, kom örsjaldan fyrir hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu og var sjaldgæfur hjá sjúklingum með blettaskalla. Í klínískum rannsóknum á bráðaofnæmishúðbólgu var minna um að húðsýkingar sem þörfuðust meðferðar með sýklalyfjum kæmu fram hjá þeim sem fengu baricitíníb en þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni alvarlegra sýkinga var svipuð hjá þeim sem fengu baricitíníb og þeim sem fengu lyfleysu. Tíðni alvarlegra sýkinga hélst stöðug meðan á langtíma útsetningu stóð. Heildartíðni alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum var 3,2 tilvik á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum með iktsýki, 2,1 tilvik á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu og 0,8 tilvik á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum með blettaskalla. Alvarleg lungnabólga og alvarlegur ristill (herpes zoster) voru sjaldgæfar aukaverkanir hjá sjúklingum með iktsýki.

#### *Hækkunir á lifrartransamínösum*

Tilkynnt var um skammtaháðar hækkunir á ALAT og ASAT í blóði í rannsóknum sem stóðu lengur en í 16 vikur. Hækkun á meðalgildum ALAT/ASAT hélst stöðug. Flest tilfelli hækkana á lifrartransamínösum í  $\geq 3$  x efri viðmiðunarmörk voru einkennalaus og skammvinn.

Hjá sjúklingum með iktsýki leiddi samhliða notkun baricitíníbs og lyfja sem geta haft eitúráhrif á lifur, svo sem metótrexats, til aukinnar tíðni slíkra hækkana.

#### *Blóðfituhækkunir*

Í sameinuðum gögnum úr klínískum rannsóknum á iktsýki, bráðaofnæmishúðbólgu og blettaskalla tengdist meðferð með baricitíníbi skammtaháðum blóðfituhækkunum, þ.m.t. á heildarkólesteróli, LDL-kólesteróli og HDL-kólesteróli. Engar breytingar voru á hlutfalli LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls. Hækkunir sáust eftir 12 vikna meðferð og héldust stöðugar eftir það við herra gildi en grunnildi, þar á meðal í langtímaframingarsrannsókninni á iktsýki. Meðalgildi heildarkólesteróls og LDL-kólesteróls hækkunum til og með viku 52 hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla. Í klínískum rannsóknum á iktsýki tengdist meðferð með baricitíníbi skammtaháðum hækkunum á þríglýseríðum. Engin hækkun varð á þríglýseríðum í klínískum rannsóknum á bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla.

Státínmeðferð dró úr hækkunum á LDL-kólesteróli þannig að gildin urðu eins og fyrir meðferð.

### *Hækkaður kreatínfosfókínasi (CPK)*

Meðferð með baricitíníbi tengdist skammtaháðum hækkunum á CPK. Meðalgildi CPK var hækkað í viku 4 og hélst yfir upphafsgildum eftir það. Hækkun CPK í > 5 x efri viðmiðunarmörk var yfirleitt skammvinn og ekki þurfti að hætta meðferð, óháð ábendingu.

Engin staðfest tilfelli rákvöðvasundrunar (rhabdomyolysis) sáust í klínískum rannsóknum.

### *Daufkyrningafæð*

Meðalfjöldi daufkyrninga minnkaði eftir 4 vikur og hélst síðan stöðugur undir upphafsgildum. Engin bein tenging var á milli daufkyrningafæðar og þess að alvarlegar sýkingar kæmu fram. Í klínískum rannsóknum var meðferð hins vegar stöðvuð ef heildarfjöldi daufkyrninga var < 1 x 10<sup>9</sup> frumur/l.

### *Blóðflagnafjölgun*

Skammtaháð aukning á meðalfjölda blóðflagna sást og héldust gildin stöðug yfir upphafsgildum.

## Börn

### *Barnaliðagigt af óþekktum orsökum*

Alls voru 220 sjúklingar á aldrinum frá 2 ára til allt að 18 ára útsettir fyrir einhverjum skammti af baricitíníbi í klínískum rannsóknum á barnaliðagigt af óþekktum orsökum, sem jafngildir útsetningu í 326 sjúklingarár.

Hjá sjúklingum á barnsaldri sem fengu meðferð með baricitíníbi í tvíblindum, slembiröðuðum fráhrarfshluta (withdrawal period) klínískra rannsókna á notkun lyfsins við barnaliðagigt af óþekktum orsökum, með samanburði við lyfleysu (n=82) var höfuðverkur mjög algengur (11%), daufkyrningafæð <1.000 frumur/mm<sup>3</sup> var algeng (2.4%, einn sjúklingur) og lungnablóðrek var algengt (1,2%, einn sjúklingur).

### *Bráðaofnæmishúðbólga hjá börnum*

Mat á öryggi við notkun lyfsins hjá börnum og unglíngum byggist á gögnum um öryggi úr III. stigs rannsókninni BREEZE-AD-PEDS, þar sem 466 sjúklingar á aldrinum 2 til 18 ára fengu einhverja skammta af baricitíníbi. Í heild var öryggissnið hjá þessum sjúklingum sambærilegt við það sem hefur sést hjá fullorðnum sjúklingum. Daufkyrningafæð (<1 x 10<sup>9</sup> frumur/l) var algengari (1,7%) en hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Í klínískum rannsóknum hafa fullorðnum sjúklingum verið gefnir stakir skammtar allt að 40 mg og endurteknir skammtar allt að 20 mg daglega í 10 daga án skammtatakmarkandi eiturhrifa. Ekki var hægt að merkja nein sérstök eituráhrif. Upplýsingar um lyfjahvörf við gjöf á stökum 40 mg skammti hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að yfir 90% af gefnum skammti skiljist út innan 24 klst. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir. Veita skal sjúklingum sem fá aukaverkanir viðeigandi meðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AA37

#### Verkunarháttur

Baricitíníb er sértækur og afturkræfur hemill fyrir Janus-kínasa (JAK)1 og JAK2. Í einangruðum ensímmælingum hamlaði baricitíníb virkni JAK1, JAK2, týrósínkínasa 2 og JAK3 með  $IC_{50}$  gildi 5,9; 5,7; 53 og > 400 nM, í þessari röð.

Janus-kínasar (JAK) eru ensím sem taka þátt í miðlun boða innan frumna, frá viðtökum á yfirborði þeirra fyrir ýmis frumuboðefni (cýtókín) og vaxtarþætti, sem taka þátt í blóðmyndun, bólgusvörun og starfsemi ónæmiskerfisins. Hlutverk Janus-kínasa í boðferlum innan frumna er að fosfóra og virkja þannig efni úr STAT-flokki boðmiðla og umritunarörva (signal transducers and activators of transcription), sem virkja genatjáningu innan frumunnar. Baricitíníb hefur áhrif á þessa boðferla með því að hamla ensímvirkni JAK1 og JAK2 að hluta til, og draga þannig úr fosförun og virkjun STAT-efna.

#### Lyfhrif

##### *Hömlun STAT3-fosförunar af völdum IL-6*

Hjá heilbrigðum þátttakendum leiddi gjöf baricitíníbs af sér skammtaháða hömlun STAT3-fosförunar í heilblóði af völdum IL-6. Hámarkshömlun átti sér stað 2 klukkustundum eftir lyfjagjöf og eftir 24 klukkustundir voru gildin orðin nær eðlileg að nýju.

##### *Immúnóglóbúlín*

Meðaltalsgildi IgG, IgM og IgA í sermi lækkaði 12 vikum eftir upphaf meðferðar og hélst stöðugt í lægra gildi en grunnildi í að minnsta kosti 104 vikur. Hjá flestum sjúklingum áttu breytingar á immúnóglóbúlínum sér stað innan eðlilegra viðmiðunarmarka.

##### *Eitilfrumur*

Meðal heildareitilfrumufjöldi jókst 1 viku eftir upphaf meðferðar, var kominn í grunnildi að nýju í viku 24 og hélst stöðugur eftir það í að minnsta kosti 104 vikur. Hjá flestum sjúklingum áttu breytingar á eitilfrumufjölda sér stað innan eðlilegra viðmiðunarmarka.

##### *C-hvarfgjarnt prótein*

Hjá sjúklingum með iktsýki kom lækkun á C-hvarfgjörnu próteini (CRP) fram í sermi jafnvel strax 1 viku eftir upphaf meðferðar og sú lækkun hélst svo lengi sem lyfið var tekið.

##### *Kreatínín*

Í klínískum rannsóknum kom fram hækkun á meðalgildi kreatíníns í sermi um 3,8  $\mu\text{mol/l}$  tveimur vikum eftir upphaf meðferðar með baricitíníbi, gildin voru stöðug eftir það. Þetta er hugsanlega vegna hömlunar á seytingu kreatíníns í nýrnapiplum af völdum baricitíníbs. Af þessum sökum getur áætlaður gauksúinarhraði sem byggður er á kreatíníni í sermi verið lítilliga minnkaður, án þess að um sé að ræða skerta nýrnastarfsemi eða aukaverkanir tengdar nýrum. Hjá sjúklingum með blettaskalla hélt meðalgildi kreatíníns í sermi áfram að aukast fram í viku 52. Hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla tengdist baricitíníb lækkun á gildi cystatins C (einnig notað til að meta gauksúinarhraða) í viku 4, en eftir það varð engin frekari lækkun.

##### *In vitro húðlíkan*

Í *in vitro* líkani af mannahúð, sem meðhöndlað var með cýtókíninum sem tengjast forstígum bólgu (þ.e. IL-4, IL-13, IL-31) dró baricitíníb úr tjáningu pSTAT3 í hynisfrumum yfirhúðar og jók tjáningu filaggrins, próteins sem gegnir hlutverki við þröskulsvirkni húðarinnar og í meingerð bráðaofnæmishúðbólgu.

## Bóluefnisrannsókn

Áhrif baricítíníbs á vassasvörun við bóluefnum sem ekki eru lifandi voru metin hjá 106 liðargigtarsjúklingum í stöðugri meðferð með 2 eða 4 mg af baricítíníbi sem fengu bólusetningu með óvirkjuðu bóluefni gegn pneumókokkum eða stífkrampa. Meirihluti þessara sjúklinga (n = 94) fékk samhliðameðferð með metótrexati. Hjá heildarþýði sjúklinganna gaf bólusetning gegn pneumókokkum fullnægjandi IgG mótefnasvörun hjá 68% sjúklinganna (95% CI: 58,4%, 76,2%). Hjá 43,1% sjúklinganna (95% CI: 34%, 52,8%) náðist fullnægjandi IgG mótefnasvörun við bólusetningu gegn stífkrampa.

## Klínísk verkun

### Iktsýki

Verkun og öryggi baricítíníbs sem gefið var einu sinni á dag var metið í fjórum III. stigs slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum á fullorðnum sjúklingum með meðalvirka eða alvarlega virka iktsýki sem var greind samkvæmt forsendum ACR/EULAR 2010 (tafla 3). Við upphaf rannsóknar þurftu að minnsta kosti 6 aumir og 6 bólgur liðir að vera til staðar. Allir sjúklingar sem luku þessum rannsóknum gátu tekið þátt í langtímaframingu rannsókn með viðbótarmeðferð í allt að 7 ár.



**Tafla 3. Samantekt á klínískum rannsóknum**

Heiti rannsóknar (lengd)	Þýði (fjöldi)	Meðferðarhópar	Samantekt á lykilniðurstöðum
RA-BEGIN (52 vikur)	Tóku ekki metótrexat (MTX-naíve <sup>1</sup> ) (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag ásamt metótrexati</li> <li>• Metótrexat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 24</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Framgangur samkvæmt röntgen (mTSS)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 vikur)	Ónæg svörun við metótrexati (MTX-IR <sup>2</sup> ) (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Adalimumab 40 mg undir húð á 2 vikna fresti</li> <li>• Lyfleysa</li> </ul> <p>Allir sjúklingar á bakgrunnsmeðferð með metótrexati</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 12</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Framgangur samkvæmt röntgen (mTSS)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> <li>• Stirðleiki í liðum að morgni</li> </ul>
RA-BUILD (24 vikur)	Ónæg svörun við hefðbundnum sjúkdómstempri gigtarlyfjum (cDMARD-IR <sup>3</sup> ) (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Baricitíníb 2 mg einu sinni á dag</li> <li>• Lyfleysa</li> </ul> <p>Auk bakgrunnsmeðferðar með hefðbundnum sjúkdómstempri gigtarlyfjum (cDMARDs<sup>5</sup>) ef svörun var stöðug við upphaf rannsóknar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 12</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> <li>• Framgangur samkvæmt röntgen (mTSS)</li> <li>• Stirðleiki í liðum að morgni</li> </ul>
RA-BEACON (24 vikur)	Ónæg svörun við TNF (TNF-IR <sup>4</sup> ) (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baricitíníb 4 mg einu sinni á dag</li> <li>• Baricitíníb 2 mg einu sinni á dag</li> <li>• Lyfleysa</li> </ul> <p>Fengu bakgrunnsmeðferð með hefðbundnum sjúkdómstempri gigtarlyfjum (cDMARDs<sup>5</sup>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aðal endapunktur: 20 á ACR-kvarða í viku 12</li> <li>• Líkamsfærni (HAQ-DI)</li> <li>• Lítil virkni sjúkdóms og sjúkdómshlé (SDAI)</li> </ul>

Skammstafanir: ACR = American College of Rheumatology; SDAI = einfaldaður mælikvarði á sjúkdómsvirkni (Simplified Disease Activity Index); HAQ-DI = spurningalisti um mat á heilsu-kvarði um færiskerðingu (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); mTSS = heildarstig á aðlöguðum Sharp-kvarða (modified Total Sharp Score)

<sup>1</sup> Sjúklingar sem höfðu fengið minna en 3 skammta af metótrexati (MTX); höfðu ekki fengið meðferð með öðrum hefðbundnum eða sjúkdómstempri líftækni-gigtarlyfjum (DMARD)

<sup>2</sup> Sjúklingar sem höfðu ónæga svörun við metótrexati (+/- öðrum sjúkdómstempri gigtarlyfjum); höfðu ekki fengið meðferð með líftækni-lyfjum

<sup>3</sup> Sjúklingar sem höfðu ónæga svörun við eða þöldu ekki  $\geq 1$  sjúkdómstempri gigtarlyf; höfðu ekki fengið meðferð með líftækni-lyfjum

<sup>4</sup> Sjúklingar sem höfðu ónæga svörun við eða þöldu ekki  $\geq 1$  sjúkdómstempri líftækni-gigtarlyf; þar með talið að minnsta kosti einn TNF-hemill

<sup>5</sup> Algengustu hefðbundnu sjúkdómstempri gigtarlyfin (DMARD) sem notuð voru samhliða voru m.a. metótrexat, hýdroxýklórókin, leflúnómíð og súlfasalazín

#### *Klínísk svörun*

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu meðferð með baricitíníbi 4 mg einu sinni á dag tölfraðilega marktækt oftast með svörun sem var 20, 50 eða 70 á ACR-kvarða (American College of Rheumatology) eftir 12 vikna meðferð samanborið við lyfleysu, metótrexat eða adalimumab (tafla 4). Sá tími sem leið þar til verkun kom fram var yfirleitt stuttur og marktæk aukning var á svörun sem

kom fram jafnvel strax í viku 1. Langvinn svörun kom í ljós, með ACR20/50/70 -svörun sem var viðhaldið í að minnsta kosti 2 ár, þar á meðal í langtímaframhaldsrannsókninni.

Meðferð með baricitíníbi 4 mg, annaðhvort einu sér eða samhliða hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, leiddi af sér marktækar framfarir í öllum einstökum þáttum ACR-kvarðans, þar með talið fjölda aumra og bólginna liða, heildarmati sjúklings og læknis, HAQ-DI, mati á sársauka og CRP-gildum, samanborið við lyfleysu, metótrexat eða adalimumab.

Enginn munur sem skipti máli sást á verkun eða öryggi milli undirhópa sem fengu mismunandi sjúkdómstemprandi gigtarlyf samtímis baricitíníbi.

#### *Sjúkdómshlé og lítill virkni sjúkdóms*

Tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með baricitíníbi 4 mg, samanborið við lyfleysu eða metótrexat, náðu sjúkdómshléi, ( $SDAI \leq 3,3$  og  $CDAI \leq 2,8$ ) eða lítilli sjúkdómsvirkni eða sjúkdómshléi ( $DAS28-ESR$  eða  $DAS28-hsCRP \leq 3,2$  og  $DAS28-ESR$  eða  $DAS28-hsCRP < 2,6$ ) í vikum 12 og 24 (tafla 4).

Hærra hlutfall sjúkdómshlés samanborið við lyfleysu mátti sjá strax í 4. viku. Hlutfalli sjúkdómshlés og lítillar virkni sjúkdóms var viðhaldið í að minnsta kosti 2 ár. Gögn úr langtímaframhaldsrannsókninni með allt að 6 ára eftirfylgni bentu til að hlutföll lítillar sjúkdómsvirkni/sjúkdómshlés viðhældust lengi.

**Tafla 4: Svörun, sjúkdómshlé og líkamsfærni**

Rannsn.	RA-BEGIN Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metótrexati			RA-BEAM Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við metótrexati			RA-BUILD Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum			RA-BEACON Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við TNF		
	Meðhöndlun hópur	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40°mg á 2 v.fr.	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>20 á ACR-kvarða:</b>												
Vika 12	59%	79%***	77%***	40%	70%***†	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
Vika 24	62%	77%**	78%***	37%	74%***††	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
Vika 52	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
<b>50 á ACR-kvarða:</b>												
Vika 12	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
Vika 24	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%**	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
Vika 52	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
<b>70 á ACR-kvarða:</b>												
Vika 12	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
Vika 24	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
Vika 52	25%	42%***	46%***		37%	31%						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
Vika 12	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
Vika 24	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
Vika 52	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
Vika 12	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
Vika 24	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
Vika 52	13%	25%**	30%***		23%	18%						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
Vika 12	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
Vika 24	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
Vika 52	16%	25%*	28%**		22%	18%						
<b>Lágmarks klíniskur mikilvægur munur á líkamsfærni HAQ-DI (lækkun á HAQ-DI um ≥ 0,30):</b>												
Vika 12	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
Vika 24	66%	77%*	74%	37%	67%***†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
Vika 52	53%	65%*	67%**		61%	55%						

Athugið: Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð á hverjum tímapunkti byggist á þeim sem var upphaflega slembiraðað til að fá meðferð (N). Sjúklingar sem hættu meðferð eða fengu neyðarmeðferð voru ekki taldir hafa svarað meðferð eftir það.

Skammstafanir: ADA = adalimumab; BARI = baricitínib; MTX = metótrexat; PBO = lyfleysa

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 samanborið við lyfleysu (samanborið við metótrexat í rannsókninni RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 samanborið við adalimumab

## Svörun samkvæmt röntgenmyndun

Áhrif baricítíníbs á framrás vefjaskemmda í liðum voru metin með myndgreiningu í rannsóknunum RA-BEGIN, RA-BEAM og RA-BUILD, notaðir voru aðlagður Sharp-kvarði (mTSS) og undirþættir hans, liðeyðingarkvarði og liðþrengingarkvarði.

Meðferð með baricítíníbi 4 mg leiddi af sér tölfraðilega marktæka hindrun á framrás vefjaskemmda í liðum (tafla 5). Greiningar á liðeyðingar- og liðþrengingarkvarða voru í samræmi við niðurstöðurnar almennt. Hlutfall sjúklinga þar sem engin framrás sást á röntgenmyndum (mTSS breyting  $\leq 0$ ) var marktækt hærra með baricítíníbi 4 mg samanborið við lyfleysu í vikum 24 og 52.

**Tafla 5. Breytingar samkvæmt röntgenmyndun**

Ranns.	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metótrexati			Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við metótrexati			Sjúklingar sem sýndu ónæga svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum		
Meðferðar hópur	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	BARI 4 mg	ADA 40 mg á 2.v.fr.	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
<b>Heildarstig á aðlöguðum Sharp-kvarða, meðalbreyting frá grunnildi:</b>									
Vika 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Vika 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Hlutfall sjúklinga með engan framgang samkvæmt röntgen<sup>b</sup>:</b>									
Vika 24	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
Vika 52	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

ADA = adalimumab; BARI = baricítíníbi; MTX = metótrexat; PBO = lyfleysa

<sup>a</sup> Gögn vegna lyfleysu í viku 52 voru fengin með línulegum framreikningi

<sup>b</sup> Engin framrás var skilgreind sem mTSS-breyting  $\leq 0$ .

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  samanborið við lyfleysu (samanborið við metótrexat í rannsókninni RA-BEGIN)

## Svörun með tilliti til líkamsfærni og heilsutengdar niðurstöður

Meðferð með baricítíníbi 4 mg, annaðhvort einu sér eða samhliða hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, hafði í för með sér marktæka bót á líkamsfærni (HAQ-DI) og verkjum (0-100 sjónrænn kvarði) samanborið við öll samanburðarlyfin (lyfleysu, metótrexat, adalimumab). Sjá mátti framfarir allt frá viku 1 og í rannsóknunum RA-BEGIN og RA-BEAM var þeim viðhaldið í allt að 52 vikur.

Í RA-BEAM og RA-BUILD leiddi meðferð með baricítíníbi 4 mg til marktækrar bætingar á meðaltímalengd og alvarleika morgunstirðleika í liðum samanborið við lyfleysu eða adalimumab. Þetta var metið með rafrænni sjúklingadagbók með daglegum færslum.

Í öllum rannsóknunum greindu sjúklingar sem fengu meðferð með baricítíníbi frá bætingu á lífsgæðum, (mælt með kvarðanum SF-36 (e. Short Form (36) Health Survey Physical Component Score)) og þreytu (mælt með FACIT-þreytukvarða (e. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, FACIT-F)).

## Baricítíníbi 4 mg í samanburði við 2 mg

Mismunur á verkun 4 mg skammta og 2 mg skammta var skýrastur hjá bDMARD-IR þýðinu (þáttakendur í RA-BEACON rannsókninni sem höfðu sýnt ónæga svörun við sjúkdómstemprandi líftækni-gigtarlyfjum), þar sem tölfraðilega marktækar framfarir á ACR-þáttunum fjöldi bólginna liða, fjöldi aumra liða og sökkgildi (ESR) komu fram í viku 24 hjá baricítíníbi 4 mg samanborið við lyfleysu en ekki hjá baricítíníbi 2 mg samanborið við lyfleysu. Til viðbótar kom verkun hraðar fram og var yfirleitt meirihjá hópunum í RA-BEACON og RA-BUILD rannsóknunum sem fengu 4 mg skammt samanborið við 2 mg.

Í langtímaframhaldsrannsókn var sjúklingum úr rannsóknunum RA-BEAM, RA-BUILD og RA-BEACON sem höfðu náð og viðhaldið lítilli sjúkdómsvirkni eða sjúkdómshléi ( $CDAI \leq 10$ ) eftir að minnsta kosti 15 mánaða meðferð með baricitíníð 4 mg einu sinni á dag slembiraðað að nýju í hlutföllunum 1:1 á tvíblindan hátt til að fá áfram 4 mg einu sinni á dag eða lækka skammtinn í 2 mg einu sinni á dag. Meirihluti sjúklinganna viðhélt lítilli sjúkdómsvirkni eða sjúkdómshléi miðað við CDAI-stig:

- Í viku 12: 451/498 (91%) sem héldu áfram að fá 4 mg samanborið við 405/498 (81%) sem fóru niður í 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Í viku 24: 434/498 (87%) sem héldu áfram að fá 4 mg samanborið við 372/498 (75%) sem fóru niður í 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Í viku 48: 400/498 (80%) sem héldu áfram að fá 4 mg samanborið við 343/498 (69%) sem fóru niður í 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Í viku 96: 347/494 (70%) sem héldu áfram að fá 4 mg samanborið við 297/496 (60%) sem fóru niður í 2 mg ( $p \leq 0,001$ )

Meirihluti þeirra sjúklinga þar sem sjúkdómsvirkni hafði aukist eða sjúkdómshlé stöðvast í kjölfar skammtaminnkunar náði betri stjórn að nýju á sjúkdómnum eftir að skammturinn var aukinn aftur í 4 mg.

#### *Bráðaofnæmishúðbólga hjá fullorðnum sjúklingum*

Mat var lagt á verkun og öryggi baricitíníðs sem einlyfjameðferðar eða ásamt staðbundinni notkun barkstera í þremur 16 vikna, slembiröðuðum, tvíblindum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu (BREEZE-AD1, -AD2 og -AD7). Í rannsóknunum tóku þátt 1.568 sjúklingar með miðlungi alvarlega eða alvarlega bráðaofnæmishúðbólgu, sem skilgreind var sem stig  $\geq 3$  í heildarmati rannsakanda (Investigator's Global Assessment, IGA), stig  $\geq 16$  á EASI-kvarða fyrir umfang og alvarleika exems (Eczema Area and Severity Index), og sjúkdómur á  $\geq 10\%$  líkamsyfirborðs. Gjaldgengir sjúklingar voru eldri en 18 ára og höfðu áður ekki svarað staðbundinni lyfjameðferð á fullnægjandi hátt eða ekki þolað hana. Sjúklingar máttu fá bráðameðferð (rescue treatment) (sem gat verið staðbundin eða altæk) og ef til þess kom töldust þeir ekki hafa svarað meðferðinni. Við upphaf BREEZE-AD7 rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir samhliða staðbundna meðferð með barksterum og sjúklingum var heimilt að nota calcineurin hemla staðbundið. Allir sjúklingar sem luku þessum rannsóknum voru gjaldgengir til þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn (BREEZE AD-3) í allt að 2 ár með áframhaldandi meðferð.

Í slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, BREEZE-AD4, var lagt mat á verkun baricitíníðs ásamt staðbundinni notkun barkstera í 52 vikur hjá 463 sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega bráðaofnæmishúðbólgu, sem ekki þoldu eða ekki máttu fá meðferð með cíklósporíni til inntöku, eða þar sem slík meðferð hafði brugðist.

#### *Eiginleikar við upphaf rannsókna*

Í öllum meðferðarhópum samanlögðum í III. Stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 og -AD4) voru 37% þátttakenda kvenkyns, 64% voru af hvítum kynstofni, 31% voru af asískum kynstofni og 0,6% af hörundsdökkum kynstofni; meðalaldur var 35,6 ár. Í þessum rannsóknum voru 42% til 51% sjúklinga með 4 stig á IGA-kvarða (alvarleg bráðaofnæmishúðbólga) og 54% til 79% sjúklinga höfðu áður fengið altæka meðferð við bráðaofnæmishúðbólgu. Meðalstig á EASI-kvarða voru á bilinu 29,6 til 33,5 við upphaf rannsókna, vikulegt meðaltal stiga á kláðakvarða var á bilinu 6,5 til 7,1 við upphaf rannsókna, meðaltal stiga á DLQI-kvarða (Dermatology Life Quality Index) við upphaf rannsókna var á bilinu 13,6 til 14,9 og meðaltal stiga á HADS-þunglyndiskvarða (Hospital Anxiety and Depression Scale) við upphaf rannsókna var 5,0 og meðaltal stiga á HADS-kvíðakvarða við upphaf rannsókna var á bilinu 10,9 til 12,1.

16 vikna rannsóknir á einlyfjameðferð (BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2) og ásamt staðbundinni notkun barkstera (BREEZE-AD7)

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði IGA 0 eða 1 svörun (aðalmælibreyta), EASI 75 eða bætingu um  $\geq 4$  stig á kláðakvarða í viku 16 meðal þeirra sem slembiraðað var til að fá baricitíníð 4 mg en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (tafla 6). Mynd 1 sýnir meðaltal hlutfallslegrar breytingar á EASI-stigum frá upphafi fram í viku 16.

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga náði  $\geq 4$  stiga bætingu á kláðakvarða meðal þeirra sem slembiraðað var til að fá baricitíníð 4 mg en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (á fyrstu meðferðarviku í BREEZE-AD1 og -AD2 og svo snemma sem í viku 2 í BREEZE-AD7;  $p < 0,002$ ).

Meðferðaráhrif í undirhópum (eftir líkamsþyngd, aldri, kyni, kynþætti, alvarleika sjúkdóms og fyrri meðferð, þ.m.t. með ónæmisbælandi lyfjum) voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarrannsóknarþýðið.

**Tafla 6. Verkun meðferðar með baricitíníði í viku 16 (greiningarþýði<sup>a</sup>)**

Rannsókn	Einlyfjameðferð						Ásamt staðbundinni notkun barkstera		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Meðferðar hópur	Lyfleysa	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lyfleysa	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lyfleysa	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 eða 1, % sem svöruðu <sup>b, c</sup>	4,8%	11,4%**	16,8%**	4,5%	10,6%**	13,8%**	14,7	23,9	30,6**
EASI75, % sem svöruðu <sup>c</sup>	8,8%	18,7%**	24,8%**	6,1%	17,9%**	21,1%**	22,9	43,1*	47,7**
Kláðakvarði ( $\geq 4$ stiga bæting), % sem svöruðu <sup>c, d</sup>	7,2%	12,0%	21,5%**	4,7%	15,1%**	18,7%**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitíníð

\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.

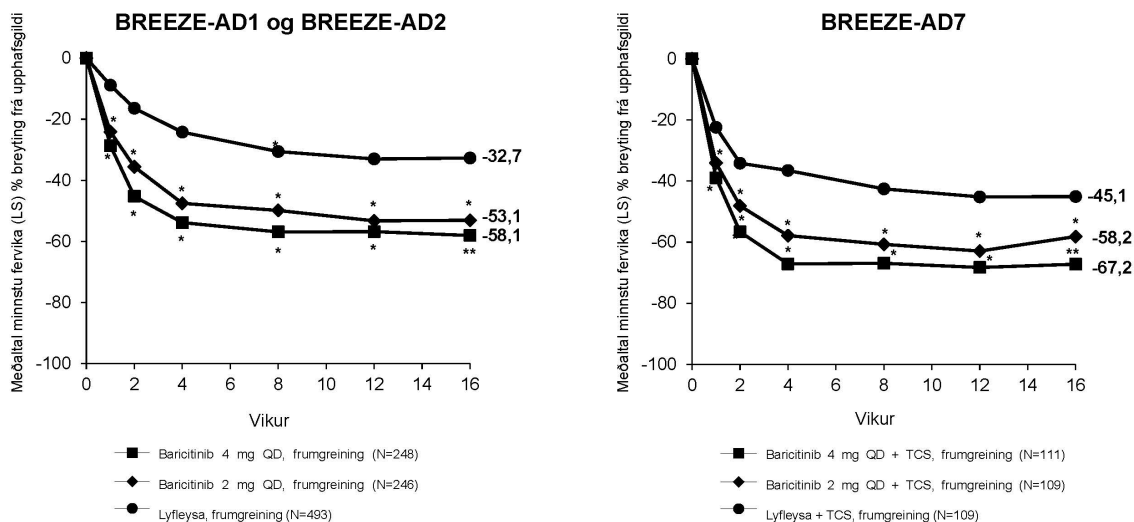
<sup>a</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar.

<sup>b</sup> Sjúklingur taldist hafa svarað meðferð ef hann var með IGA stig 0 eða 1 („hrein húð“ eða „nánast hrein húð“) og minnkun um  $\geq 2$  stig á IGA-kvarða frá 0 til 4.

<sup>c</sup> Tilreikningur (imputation) sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð: Sjúklingar sem fengu bráðameðferð eða sem gögn vantaði fyrir voru taldir ekki hafa svarað meðferð.

<sup>d</sup> Niðurstöður sýndar fyrir undirhóp sjúklinga sem voru gjaldgengir fyrir mat (sjúklingar með  $\geq 4$  stig á kláðakvarða við upphaf rannsóknarinnar).

## Mynd 1. Meðaltal hlutfallslegrar breytingar á EASI-stigum frá upphafi (greiningarþýði)<sup>a</sup>



\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.  
<sup>a</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar. Gögn sem safnað var eftir að sjúklingar fengu bráðameðferð eða hættu að taka lyf fyrir fullt og allt voru talin vanta. Meðaltöl minnstu fervika voru reiknuð með blönduðu líkani fyrir endurtekna mælingar (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

### Viðhald svörunar

Til að meta viðhald svörunar voru 1.373 þátttakendur sem höfðu fengið meðferð með baricitíníbi í 16 vikur í BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) og BREEZE-AD7 (N=292) rannsóknunum gjaldgengir til þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn, BREEZE-AD3. Gögn eru tiltæk fyrir allt að 68 vikna uppsafnaða meðferð sjúklinga sem tóku þátt í BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2 rannsóknunum og í allt að 32 vikna uppsafnaða meðferð sjúklinga sem tóku þátt í BREEZE-AD7 rannsókninni. Samfelld svörun sást hjá sjúklingum sem höfðu a.m.k. einhverja svörun (IGA 0, 1 eða 2) eftir að meðferð með baricitíníbi hófst.

### Lífsgæði/árangur sem sjúklingar skráðu sjálfir við meðferð við bráðaofnæmishúðbólgu

Í báðum rannsóknunum á einlyfjameðferð (BREEZE-AD1 og BREEZE-AD2) og í rannsókninni á meðferð ásamt notkun staðbundinna barkstera (BREEZE-AD7) bætti baricitíníbi 4 mg marktækt árangur sem sjúklingar skráðu sjálfir, þ.m.t. varðandi tölulegan kláðakvarða, svefn (ADSS), húðverk (tölulegur kvarði fyrir húðverk), lífsgæði (DLQI) og einkenni kvíða og þunglyndis (HADS), án margfeldisleiðréttingar, miðað við lyfleysu eftir 16 vikur (sjá töflu 7).

**Tafla 7. Lífsgæði/árangur sem sjúklingar skráðu sjálfir við einlyfjameðferð með baricitíníbi og meðferð með baricitíníbi ásamt staðbundinni notkun barkstera í viku 16 (greiningarþýði)<sup>a</sup>**

Rannsókn	Einlyfjameðferð						Ásamt staðbundinni notkun barkstera		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Meðferðar-hópur	Lyfleysa	baricitíníbi 2 mg	baricitíníbi 4 mg	Lyfleysa	baricitíníbi 2 mg	baricitíníbi 4 mg	Lyfleysa + barkstera	baricitíníbi 2 mg + barkstera	baricitíníbi 4 mg + barkstera
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS þáttur 2, $\geq 2$ -stiga bæting, % sem svöruðu <sup>c,d</sup>	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Breyting á húðverkjakvarða, meðaltal (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)
Breyting á DLQI, meðaltal (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)
Breyting á HADS, meðaltal (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)

\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.

<sup>a</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar.

<sup>b</sup> Niðurstöður sem eru sýndar eru meðaltal minnstu fervika (LS) fyrir breytingar frá upphafi meðferðar (SE). Gögn sem safnað var eftir að sjúklingar fengu bráðameðferð eða hættu að taka lyf fyrir fullt og allt voru talin vanta. Meðaltöl minnstu fervika voru reiknuð með blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

<sup>c</sup> ADSS þáttur 2: Fjöldi skipta sem vaknað er að nóttu vegna kláða

<sup>d</sup> Tilreikningur (imputation) sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð: Sjúklingar sem fengu bráðameðferð eða sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferð. Niðurstöður sýndar fyrir undirhóp sjúklinga sem voru gjaldgengir fyrir mat (sjúklingar með  $\geq 2$  stig í 2. þætti ADSS við upphaf rannsóknarinnar).

Klínísk svörun hjá sjúklingum sem höfðu reynslu af eða máttu ekki fá meðferð með cíklósporíni (BREEZE-AD4 rannsóknin)

Alls voru 463 sjúklingar, sem ekki þöndu (n=75) eða ekki máttu (n=126) fá meðferð með cíklósporíni til inntöku, eða þar sem slík meðferð hafði brugðist (n=173), teknir inn í rannsóknina.

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem náði EASI75 svörun í viku 16. Niðurstöður varðandi aðalmælibreytuna og sumar mikilvægustu viðbótarmælibreyturnar í viku 16 eru teknar saman í töflu 8.



**Tafla 8: Verkun baricítíníbs ásamt staðbundinni notkun barkstera<sup>a</sup> í viku 16 í BREEZE-AD4 rannsókninni (greiningarþýði)<sup>b</sup>**

Rannsókn	BREEZE-AD4		
	Lyfleysa <sup>a</sup>	baricítíníb 2 mg <sup>a</sup>	baricítíníb 4 mg <sup>a</sup>
Meðferðarhópur			
N	93	185	92
EASI75, % sem svöruðu <sup>c</sup>	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 eða 1, % sem svöruðu <sup>c, e</sup>	9,7	15,1	21,7*
Kláðakvarði ( $\geq 4$ stiga bæting), % sem svöruðu <sup>c, f</sup>	8,2	22,9*	38,2**
Breyting á DLQI, meðalatal (SE) <sup>d</sup>	-4,95(0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu án margfeldisleiðréttingar (adjustment for multiplicity); \*\* tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu með margfeldisleiðréttingu.

<sup>a</sup> Allir sjúklingar fengu staðbundna bakgrunnsmeðferð með barksterum og öllum sjúklingum var heimilt að nota calcineurin hemla staðbundið.

<sup>b</sup> Í greiningarþýðinu voru allir slembiraðaðir sjúklingar.

<sup>c</sup> Tilreikningur (imputation) var notaður fyrir sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð: Sjúklingar sem fengu bráðameðferð eða sem gögn vantaði fyrir voru taldir ekki hafa svarað meðferð.

<sup>d</sup> Gögn sem safnað var eftir að sjúklingar fengu bráðameðferð eða hættu að taka lyf fyrir fullt og allt voru talin vanta. Meðaltöl minnstu fervika voru reiknuð með blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

<sup>e</sup> Sjúklingur taldist hafa svarað meðferð ef hann var með IGA stig 0 eða 1 („hrein húð“ eða „nánast hrein húð“) og minnkun um  $\geq 2$  stig á IGA-kvarða frá 0 til 4.

<sup>f</sup> Niðurstöður sýndar fyrir undirhóp sjúklinga sem var gjaldgengur fyrir mat (sjúklingar með  $\geq 4$  stig á kláðakvarða í upphafi).

### *Blettaskalli*

Lagt var mat á verkun og öryggi við notkun baricítíníbs einu sinni á dag í einni breytilegri (adaptive) II./III. stigs rannsókn (BRAVE-AA1) og einni III. stigs rannsókn (BRAVE-AA2). III. stigs hluti BRAVE-AA1 rannsóknarinnar og III. stigs rannsóknin BRAVE-AA2 voru slembiraðaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu sem stóðu í 36 vikur, með framlengingu í allt að 200 vikur. Í báðum III. stigs rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað til að fá placebo, 2 mg eða 4 mg af baricítíníbi í hlutföllunum 2:2:3. Gjaldgengir sjúklingar voru fullorðnir einstaklingar, 18 ára til 60 ára karlar og 18 ára til 70 ára konur, sem höfðu verið með alvarlegan blettaskalla (hárlos á  $\geq 50\%$  hársvarðar) í meira en 6 mánuði þegar þeir hófu þátttöku í rannsóknunum. Sjúklingar sem höfðu verið með alvarlegan blettaskalla lengur en í 8 ár þegar rannsóknirnar hófust voru ekki gjaldgengir nema vart hefði orðið við endurvöxt hárs á þeim svæðum hársvarðarins sem hárlos hafði áhrif á einhvern tímann á undanförunum 8 árum. Einu leyfilegu samhliða meðferðir við blettaskalla voru finasteríð (eða annar 5-alfa redúktasahemill), mínoxidíl til inntöku eða staðbundinnar notkunar og bimatóprost augndropar fyrir augnhár, ef skammtar voru stöðugir við inntöku í rannsóknina.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í báðum rannsóknunum var hlutfall sjúklinga sem náði SALT-stigi (Severity of Alopecia Tool)  $\leq 20$  (80% hársvarðar eða meira þakinn hári) í viku 36. Auk þess var í báðum rannsóknunum lagt klínískt mat á hárlos í augabrúnum og augnhárum með 4 þrepa ClinRO-kvarða (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss<sup>TM</sup>, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss<sup>TM</sup>).

### *Eiginleikar við upphaf rannsókna*

Í III. stigs hluta BRAVE-AA1 rannsóknarinnar og III. stigs rannsókninni BRAVE-AA2 tóku þátt 1.200 fullorðnir sjúklingar. Meðalaldur í öllum meðferðarhópum samanlagt var 37,5 ár, 61% sjúklinganna voru kvenkyns. Meðaltími sem sjúklingar höfðu verið með blettaskalla frá því að hann

kom fyrst fram var 12,2 ár og meðallengd nýjustu lotu hárlöss var 3,9 ár. Miðgildi SALT-stiga í báðum rannsóknunum samanlagt var 96 (jafngildir 96% hárlösi úr hársverði) og u.þ.b. 44% sjúklinganna voru greindir með algert hárlös (alopecia universalis). Í báðum rannsóknunum samanlagt voru 69% sjúklinga með verulegt eða algert hárlös í augabrúnum við upphaf rannsókna og 58% voru með verulegt eða algert hárlös í augnhárum, metið sem 2 eða 3 ClinRO-stig fyrir augabrúnnir og augnhár. Um það bil 90% sjúklinga höfðu fengið a.m.k. eina meðferð við blettaskalla einhvern tímann áður enn þeir hófu þátttöku í rannsóknunum og 50% höfðu fengið a.m.k. eitti altækt ónæmisbælandi lyf. Greint var frá því að eingöngu 4,3% sjúklinganna hefðu fengið samhliða samþykka meðferð við blettaskalla meðan á rannsóknunum stóð.

### Klínísk svörun

Í báðum rannsóknunum náði marktækt herra hlutfall þeirra sem var slembiraðað til að fá 4 mg einu sinni á dag af baricitíníbi en þeirra sem fengu lyfleysu SALT-stigi  $\leq 20$  í viku 36 og náðist sá árangur þegar í viku 8 í BRAVE-AA1 rannsókninni og í viku 12 í BRAVE-AA2 rannsókninni. Samræmi sást í verkun fyrir flestar viðbótarmælibreytur (tafla 9). Mynd 2 sýnir hlutfall sjúklinga sem náði SALT-stigi  $\leq 20$  til og með viku 36.

Meðferðaráhrif í undirhópum (kyn, aldur, líkamsþyngd, eGFR, kynþáttur, heimshluti, alvarleiki sjúkdóms, lengd nýjustu lotu blettaskalla) voru í samræmi við niðurstöður fyrir heildarrannsóknarþýðið í viku 36.

**Tafla 9. Verkun baricitíníbs til og með viku 36 í sameinuðum rannsóknunum (sameinað þýði fyrir mat á verkun í viku 36<sup>a</sup>)**

	BRAVE-AA1 (III. stigs hluti II./III. stigs rannsóknar) og BRAVE-AA2 (III. stigs rannsókn) sameinuð gögn*		
	Lyfleysa N=345	Baricitíníb 2 mg N=340	Baricitíníb 4 mg N=515
SALT $\leq 20$ í viku 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT $\leq 20$ í viku 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO mat á hárlösi í augabrúnum 0 eða 1 í viku 36 með bætingu um $\geq 2$ stig frá upphafi <sup>b</sup>	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO mat á hárlösi í augnhárum 0 eða 1 í viku 36 með bætingu um $\geq 2$ stig frá upphafi <sup>b</sup>	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Breyting á Skindex-16 aðlöguð að tilfinningaþáttum blettaskalla, meðaltal (SE) <sup>c</sup>	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Breyting á Skindex-16 aðlöguð að starfrænum þáttum (functioning domain) blettaskalla, meðaltal (SE) <sup>c</sup>	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = árangur að mati lækns (clinician-reported outcome); SE = staðalskekka

<sup>a</sup> Sameinað þýði fyrir mat á verkun í viku 36: Allir sjúklingar sem voru teknir inn í III. stigs hluta BRAVE-AA1 rannsóknarinnar og BRAVE-AA2 rannsóknina.

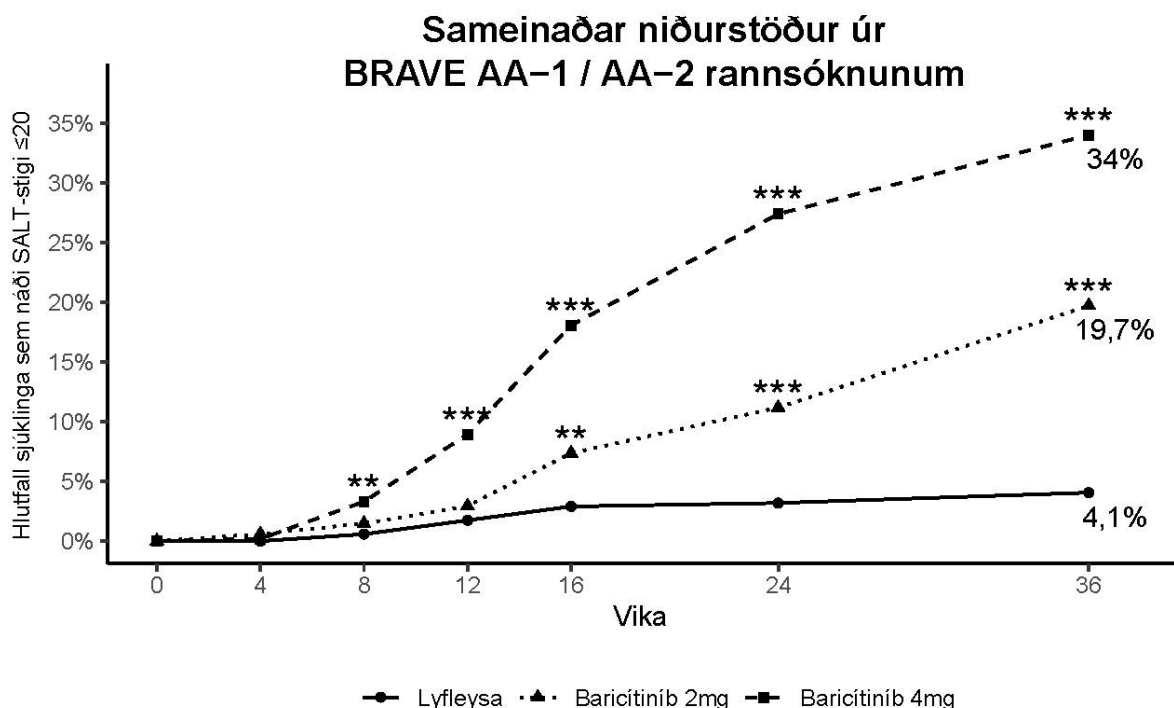
\* Niðurstöður sameinaðrar greiningar eru í samræmi við niðurstöður rannsókna hvorrar um sig  
\*\* Tölfræðilega marktækt eftir margfeldisleiðréttingu (adjustment for multiplicity) á sjónrænu mati innan hvorrar rannsóknar.

<sup>b</sup> Sjúklingar með ClinRO mat á hárlösi í augabrúnum  $\geq 2$  við upphaf rannsókna: 236 (lyfleysa), 240 (baricitíníb 2 mg), 349 (baricitíníb 4 mg). Sjúklingar með ClinRO mat á hárlösi í augnhárum  $\geq 2$  við

upphaf rannsóknanna: 186 (lyfleysa), 200 (baricitíníb 2 mg), 307 (baricitíníb 4 mg). Við ClinRO-mat var í báðum tilvikum notaður 4 þrepa kvarði frá 0, sem þýðir ekkert hárlos, upp í 3, sem þýðir engin greinanleg hár í augabrúnum eða augnhár.

° Stærð úrtaks til greiningar með Skindex-16 aðlagð að blettaskalla í viku 36 var n = 256 (lyfleysa), 249 (baricitíníb 2 mg), 392 (baricitíníb 4 mg).

**Mynd 2: Hlutfall sjúklinga sem náði SALT-stigi ≤20 til og með viku 36**



\*\*p-gildi fyrir baricitíníb borið saman við lyfleysu ≤0,01; \*\*\* p-gildi fyrir baricitíníb borið saman við lyfleysu ≤0,001.

### Verkun til og með viku 52

Það hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með baricitíníbi sem náði SALT-stigi ≤20 hélt áfram að hækka eftir viku 36 og náði 39,0% sjúklinga sem fengu 4 mg af baricitíníbi í viku 52. Niðurstöður fyrir undirhópa eftir alvarleika sjúkdóms við upphaf meðferðar og lengd hárloslotu í viku 52 voru í samræmi við niðurstöður í viku 36 og niðurstöður fyrir heildarrannsóknarþýðið.

### Undirannsókn á minnkun skammta

Í BRAVE-AA2 rannsókninni var sjúklingum sem höfðu fengið 4 mg einu sinni á dag af baricitíníbi frá upphaflegri slembiröðun og náð SALT-stigi ≤20 í viku 52 slembiraðað á ný á tvíblindan hátt til að halda áfram að fá 4 mg einu sinni á dag eða minnka skammta í 2 mg einu sinni á dag. Niðurstöðurnar sýna að 96% sjúklinga sem héldu áfram að fá 4 mg af baricitíníbi og 74% sjúklinga sem var slembiraðað á ný til að fá 2 mg af baricitíníbi héldu sömu svörun í viku 76.

### Barnaliðagigt af óþekktum orsökum

Klínískar rannsóknir á notkun baricitíníbs við barnaliðagigt af óþekktum orsökum eru ein III. stigs lykilrannsókn (JUVE-BASIS), sem er lokið, og ein opin framhaldsrannsókn á öryggi við notkun lyfsins (JUVE-X), sem enn stendur yfir.

JUVE-BASIS rannsóknin var tvíblind, slembiröðuð fráhrvarfrannsókn (withdrawal study) með samanburði við lyfleysu, sem stóð í allt að 44 vikur og var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun baricitíníbs sem var gefið einu sinni á dag, hjá sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum

orsökum á aldrinum 2 ára til allt að 18 ára, sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun við eða óþol fyrir meðferð með a.m.k. einu hefðbundnu efnasmíðuðu eða líffræðilegu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Meðal þeirra voru sjúklingar með fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (jákvæða eða neikvæða fyrir gigtarþáttum), margliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum, festumeinagigt af óþekktum orsökum og barnasóraliðagigt, samkvæmt viðmiðum ILAR (International League of Associations for Rheumatology). Sjúklingar sem tóku þátt í JUVE-BASIS rannsókninni voru gjaldgengir til þátttöku í JUVE-X rannsókninni.

Í JUVE-BASIS rannsókninni fengu sjúklingar baricítíníð einu sinni á dag í opinni meðferð í u.þ.b. 12 vikur frá upphafi rannsóknarinnar. Sjúklingar á aldrinum 2 ára til allt að 9 ára fengu 2 mg á dag og sjúklingar á aldrinum 9 ára til allt að 18 ára fengu 4 mg á dag, til að ná sambærilegri útsetningu og hjá fullorðnum sem fá 4 mg skammt. Í viku 12 var svörun við meðferðinni (samkvæmt PedACR30 viðmiðum) metin hjá hverjum sjúklingi. Sjúklingum sem náðu a.m.k. PedACR30 svörun var slembiraðað (í hlutföllunum 1:1) til að fá lyfleysu eða halda áfram á sama skammti af baricítíníði í 32 vikna tvíblindum hluta rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Sjúklingum sem ekki náðu PedACR30 svörun var gefinn kostur á inntöku í JUVE-X rannsóknina.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í JUVE-BASIS rannsókninni var tími þar til sjúkdómurinn blossaði upp (disease flare) frá upphafi til loka tvíblinda fráhvarfshluta rannsóknarinnar.

#### Eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar

Alls voru 220 sjúklingar teknir inn í JUVE-BASIS rannsóknina. Af þeim voru 163 sjúklingar (74,4%) gjaldgengir fyrir slembiröðun fyrir tvíblinda fráhvarfshluta rannsóknarinnar, þar sem þeir fengu annað hvort baricítíníð (n=82) eða lyfleysu (n=81). 144 sjúklingar voru með fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum, 16 sjúklingar voru með margliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum, 50 sjúklingar voru með festumeinagigt af óþekktum orsökum og 10 sjúklingar voru með barnasóraliðagigt.

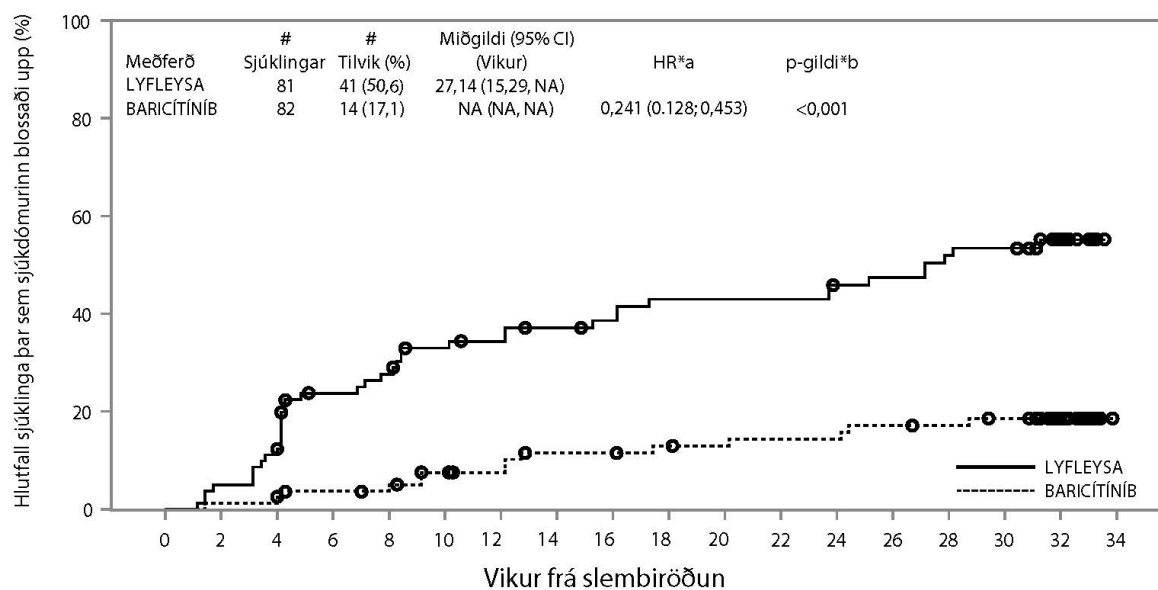
Í JUVE-BASIS rannsókninni var meðalaldur 13 ár (staðalfrávik 3,4 ár) og 69,1% sjúklinganna voru kvenkyns. Fjöldi sjúklinga í hverjum aldurshóp var sem hér segir: 2 til <6 ára: n=6; 6 til <9 ára: n=9; 9 til <12 ára: n=30 og 12 til <18 ára: n=175.

Meðaltími frá greiningu barnaliðagigtar af óþekktum orsökum hjá sjúklingum í rannsókninni var 4 ár. Samhliða lyfjanotkun var svipuð í öllum meðferðarhópum í tvíblinda fráhvarfshluta rannsóknarinnar (meðal algengustu hefðbundnu, efnasmíðuðu sjúkdómstemprandi gigtarlyfja sem notuð voru samhliða voru metótrexat, súlfasalazín og leflúnómíð). Alls notuðu 127 sjúklingar (57,7%) metótrexat við upphaf rannsóknarinnar.

#### Klínísk svörun

Í JUVE-BASIS rannsókninni leið marktækt lengri tími þar til sjúkdómurinn blossaði upp hjá sjúklingum sem fengu baricítíníð en sjúklingum sem fengu lyfleysu (mynd 3). Auk þess náðu fleiri þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með baricítíníði PedACR svörun sem nam 30/50/70/90/100 í tvíblinda fráhvarfshluta rannsóknarinnar en meðal þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Mynd 3. Tími þar til sjúkdómurinn blossaði upp í tvíblinda fráhvarfshluta rannsóknarinnar



Fjöldi sjúklinga í hættu

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

CI = öryggismörk; HR = hættuhlutfall; NA = Á ekki við; No. = fjöldi

<sup>a</sup> Hættuhlutfall, lagskipt eftir flokkum barnaliðagigtar af óþekktum orsökum (fjölliða barnaliðagigt og margliða barnaliðagigt annars vegar og festumeinagigt og barnasóraliðagigt hins vegar).

<sup>b</sup> P-gildi er fengið með log-rank prófi, lagskipt eftir flokkum barnaliðagigtar af óþekktum orsökum (fjölliða barnaliðagigt og margliða barnaliðagigt annars vegar og festumeinagigt og barnasóraliðagigt hins vegar).

Tími þar til sjúkdómurinn blossaði upp og PedACR skor voru í heild í samræmi þvert á undirflokk barnaliðagigtar af óþekktum orsökum og bakgrunnseinkenni (þ.m.t. aldur, búseta, líkamspýngd, fyrri notkun líffræðilegra lyfja, samhliða notkun metótrexats eða barkstera) og í samræmi við það sem sást í heildarrannsóknarþýðinu.

#### Bráðaofnæmishúðbólga hjá sjúklingum á barnsaldri

Lagt var mat á öryggi og verkun við meðferð með baricítíníbi ásamt staðbundinni notkun barkstera í einni slembiraðaðri, tvíblindri 16 vikna III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (BREEZE-AD-PEDS). Í rannsókninni tóku þátt 483 sjúklingar með miðlungi alvarlega eða alvarlega bráðaofnæmishúðbólgu, sem var skilgreind sem IGA stig  $\geq 3$ , EASI stig  $\geq 16$  og sjúkdómur á  $\geq 10\%$  líkamsyfirborðs. Gjaldgengir sjúklingar voru frá 2 ára til allt að 18 ára og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við staðbundinni lyfjameðferð eða ekki þolað hana og voru gjaldgengir fyrir altæka meðferð. Öllum sjúklingum var ávísað vægum eða miðlungi öflugum barksterum til staðbundinnar meðferðar og sjúklingar máttu nota calcineurin-hemla staðbundið meðan á rannsókninni stóð. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða litla, miðlungi stóra eða stóra skammta af baricítíníbi (sem gáfu útsetningu sem jafngilti útsetningu af völdum 1 mg, 2 mg eða 4 mg hjá fullorðnum sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu) í hlutföllunum 1:1:1:1. Hluti rannsóknarinnar er langtímafrámhaldsrannsókn í allt að 4 ár, sem enn stendur yfir.

#### Eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar

Samanlagt í öllum meðferðarhópum voru 76% af hvítum kynþætti, 15% af asískum kynþætti og 3% af hörundsdökkum kynþætti, 50% voru kvenkyns og meðalaldur var 12 ár, 72% voru a.m.k. 10 ára og

28% voru yngri en 10 ára. Sjúklingar 6 ára eða yngri voru 14% þýðisins (6 ára [N=28], 5 ára [N=11], 4 ára [N=16], 3 ára [N=8], 2 ára [N=5]). 38% sjúklinganna voru með IGA stig 4 (alvarlega bráðaofnæmishúðbólgu) við upphaf rannsóknarinnar og 42% sjúklinganna höfðu áður fengið altæka meðferð við bráðaofnæmishúðbólgu. EASI stig við upphaf rannsóknarinnar voru á bilinu 12,2 til 70,8 og vikulegt meðaltal stiga á kláðakvarða hjá sjúklingum sem voru a.m.k. 10 ára var 5,5 (staðalfrávik = 2,6).

### Klínísk svörun

Tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem var slembiraðað til að fá skammt sem jafngildi 4 mg af baricitíníbi náði svörun sem nam IGA stigi 0 eða 1 (aðalmælibreyta), EASI75 eða bætingu um  $\geq 4$  stig á kláðakvarða samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í viku 16 (tafla 10). Mynd 4 sýnir tímaferil þess hvernig sjúklingar náðu IGA stigi 0 eða 1.

Meðferðaráhrif hjá undirhópum (eftir líkamsþyngd, aldri, kyni, kynþætti, alvarleika sjúkdóms eða fyrri meðferð, þ.m.t. með ónæmisbælandi lyfjum) voru í samræmi við niðurstöður hjá heildarrannsóknarþýðinu.

**Tafla 10. Verkun baricitíníbs hjá börnum í viku 16<sup>a</sup>**

Rannsókn	BREEZE-AD-PEDS	
	Lyfleysa	Baricitíníb 4 mg jafngildi
N	122	120
IGA 0 eða 1 % sem svöruðu <sup>b,c</sup>	16,4	41,7**
EASI75 % sem svöruðu <sup>c</sup>	32,0	52,5**
Kláðakvarði ( $\geq 4$ stiga bæting) % sem svöruðu <sup>c,d</sup>	16,4	35,5**

\*\* Tölfræðilega marktækt borið saman við lyfleysu eftir margfeldisleiðréttingu (adjustment for multiplicity).

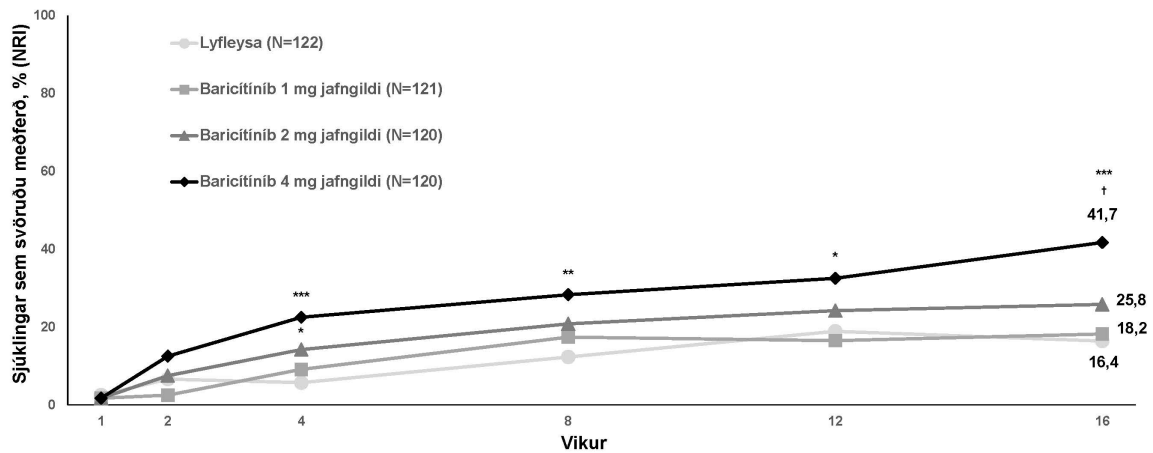
<sup>a</sup> Meðferðarþýði (Intent to Treat population, ITT) (allir slembiraðaðir sjúklingar)

<sup>b</sup> Sjúklingur taldist hafa svarað meðferð ef hann var með IGA stig 0 eða 1 („hrein húð“ eða „nánast hrein húð“) og minnkun um  $\geq 2$  stig á IGA-kvarða frá 0 til 4.

<sup>c</sup> Tilreikningur (imputation) sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð: Sjúklingar sem fengu bráðameðferð eða sem gögn vantaði fyrir voru taldir ekki hafa svarað meðferð.

<sup>d</sup> Niðurstöður sýndar fyrir undirhóp sjúklinga sem voru gjaldgengir fyrir mat (sjúklingar  $\geq 10$  ára með  $\geq 4$  stig á kláðakvarða við upphaf rannsóknarinnar, baricitíníb 4 mg jafngildi N=62; lyfleysa, N = 55).

**Mynd 4. Tímaferill þess hvernig sjúklingar á barnsaldri náðu IGA stigi 0 eða 1 með bætingu um  $\geq 2$  stig til og með viku 16**



NRI=tilreikningur (imputation) sjúklinga sem ekki svöruðu meðferð; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  borið saman við lyfleysu (nafngildi p-gildis; lógístísk aðhvarfsgreining); † Tölfræðilega marktækt eftir margfeldisleiðréttingu (multiplicity adjustment)

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem var slembiraðað til að fá skammt sem jafngildi 4 mg af baricitíníbi náði  $\geq 4$  stiga bætingu á kláðakvarða en meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu, þegar í viku 4 (eftir margfeldisleiðréttingu).

Þörf fyrir samhliða staðbundna notkun barkstera minnkaði eins og sést á minnkun miðgildis fjölda gramma af barksterum til staðbundinnar notkunar meðal sjúklinga sem var slembiraðað til að fá skammt sem jafngildi 4 mg af baricitíníbi, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu, á 16 vikum og hærra miðgildi fjölda daga án staðbundinnar notkunar barkstera meðal sjúklinga sem fengu skammt sem jafngildi 4 mg af baricitíníbi (25 dagar) en meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu (11 dagar) á 16 vikum.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á baricitíníbi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnri sjálfvakinni liðagigt, bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lagt var mat á verkun baricitíníbs í skömmtum sem námu allt að 12 mg/dag hjá 71 sjúklingi með CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature,  $n=10$ ), CANDLE-tengda kvilla (CANDLE-RC,  $n=9$ ), SAVI (Stimulator of interferon gene-Associated Vasculopathy with onset during Infancy,  $n=8$ ), Juvenile DermatoMyositis (JDM,  $n=5$ ) eða Aicardi-Goutières heilkenni (AGS,  $n=39$ ). Heildarútsætning fyrir lyfinu var 251 sjúklingaár. Vegna ófullnægjandi aðferða var ekki hægt að draga endanlegar ályktanir um verkun baricitíníbs hjá þessum sjúklingum. Þó öryggisnið væri svipað og við notkun lyfsins við samþykktum ábendingum hjá fullorðnum var tíðni aukaverkana almennt hærri. Þrjú dauðsföll urðu hjá sjúklingum með AGS; ekki er ljóst hvort þessi dauðsföll tengdust meðferðinni með baricitíníbi.

## 5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku baricitíníbs mátti sjá skammtaháða aukningu á altækri útsetningu á ráðlögðu skammtabili. Lyfjahvörf baricitíníbs eru línuleg að því er varðar tíma.

### Frásog

Eftir inntöku frásogast baricitíníbs hratt með miðgildi  $t_{max}$  um það bil 1 klukkustund (bil 0,5 - 3,0 klst.) og heildarnýtingu um það bil 79% (frávíksstuðull = 3,94%). Þegar lyfið var tekið með mat minnkaði útsetning um allt að 14%,  $C_{max}$  lækkaði um allt að 18% og seinkun á  $t_{max}$  var um 0,5 klukkustund. Taka lyfsins með mat tengdist ekki klínískt marktækum áhrifum á útsetningu.

### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál eftir að lyfið var gefið með innrennsli í bláæð var 76 l, sem gefur til kynna dreifingu baricitíníbs í vefi. Baricitíníbs er um það bil 50% bundið plasmapróteínum.

### Umbrot

Efnaskipti baricitíníbs verða fyrir tilstilli CYP3A4, og minna en 10% af skammtinum með umbroti. Engin umbrotsefni voru mælanleg í blóðvökva. Í klínískri lyfjafræðirannsókn skildist baricitíníbs aðallega út á óbreyttu virku formi í þvagi (69%) og hægðum (15%) og aðeins fundust 4 minniháttar oxuð umbrotsefni (3 í þvagi; 1 í hægðum), sem var um það bil 5% og 1% af heildarskammtinum, í þessari röð. *In vitro* er baricitíníbs hvarfefni CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP og MATE2-K og gæti haft klínískt mikilvæg hamlandi áhrif á flutningspróteinið OCT1 (sjá kafla 4.5). Baricitíníbs hefur ekki hamlandi áhrif á flutningspróteínin OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 eða MATE2-K við þéttni sem skiptir máli klínískt.

### Brotthvarf

Aðalferli úthreinsunar baricitíníbs er með brotthvarfi um nýru með gauklasíun og virkri seytingu fyrir milligöngu OAT3, Pgp, BCRP og MATE-K. Í klínískri lyfjafræðirannsókn skildist um það bil 75% af gefnum skammti út með þvagi og um það bil 20% með hægðum.

Meðalúthreinsun (CL/F) og helmingunartími hjá sjúklingum með iktsýki var 9,42 l/klst. (frávíksstuðull = 34,3%) annars vegar og 12,5 klst. (frávíksstuðull = 27,4%) hins vegar.  $C_{max}$  og AUC í jafnvægi voru annars vegar 1,4 sinnum hærri og hins vegar 2,0 sinnum hærri hjá þátttakendum með iktsýki samanborið við heilbrigða þátttakendur.

Meðalúthreinsun (CL/F) og helmingunartími hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu var 11,2 l/klst. (frávíksstuðull = 33,0%) annars vegar og 12,9 klst. (frávíksstuðull = 36,0%) hins vegar.  $C_{max}$  og AUC í jafnvægi hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu voru 0,8 sinnum það sem sést hjá sjúklingum með iktsýki.

Meðalúthreinsun (CL/F) og helmingunartími hjá sjúklingum með blettaskalla var 11,0 l/klst. (frávíksstuðull = 36,0%) annars vegar og 15,8 klst. (frávíksstuðull = 35,0%) hins vegar.  $C_{max}$  og AUC í jafnvægi hjá sjúklingum með blettaskalla voru 0,9 sinnum það sem sést hjá sjúklingum með iktsýki.



### Skert nýrnastarfsemi

Í ljós kom að nýrnastarfsemi hafði mikil áhrif á útsetningu baricitíníbs. Meðalhluftall AUC hjá sjúklingum með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi er annars vegar 1,41 (90% öryggisbil: 1,15-1,74) og hins vegar 2,22 (90% öryggisbil: 1,81-2,73). Meðalhluftall  $C_{max}$  hjá sjúklingum með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi er annars vegar 1,16 (90% öryggisbil: 0,92-1,45) og hins vegar 1,46 (90% öryggisbil: 1,17-1,83). Sjá kafla 4.2 varðandi skammtaráðleggingar.

### Skert lifrarstarfsemi

Engin klínískt marktæk áhrif voru á lyfjahvörf baricitíníbs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Notkun baricitíníbs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### Aldraðir

Aldur ( $\geq 65$  ára eða  $\geq 75$  ára) hefur engin áhrif á útsetningu baricitíníbs ( $C_{max}$  og AUC).

### Börn

*Lyfjahvörf hjá börnum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum*

Helmingunartími hjá sjúklingum á aldrinum 2 ára til allt að 18 ára var 8 til 9 klukkustundir.

Útsetning hjá sjúklingum á barnsaldri sem vógu  $<30$  kg og  $\geq 30$  kg: Hjá sjúklingum sem vógu  $<30$  kg, þar sem meðalaldur var 8,1 ár (á bilinu 2,0 ár-16,0 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 381 klst.\*ng/ml (76%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  62,1 ng/ml (39%). Hjá sjúklingum sem vógu  $\geq 30$  kg, þar sem meðalaldur var 14,1 ár (á bilinu 9,0 ár-17,0 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 438 klst.\*ng/ml (68%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  60,7 ng/ml (30%)

Útsetning hjá sjúklingum á barnsaldri sem vógu 10 til  $<20$  kg og 20 til  $<30$  kg: Hjá sjúklingum sem vógu 10 til  $<20$  kg, þar sem meðalaldur var 5,1 ár (á bilinu 2,0 ár-8,0 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 458 klst.\*ng/ml (81%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  77,6 ng/ml (38%). Hjá sjúklingum sem vógu 20 til  $<30$  kg, þar sem meðalaldur var 10,3 ár (á bilinu 6,0 ár-16,0 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 327 klst.\*ng/ml (66%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  51,2 ng/ml (22%)

*Lyfjahvörf hjá börnum með bráðaofnæmishúðbólgu*

Meðalhelmingunartími hjá sjúklingum á barnsaldri, frá 2 ára til allt að 18 ára, var 13 til 18 klukkustundir.

Útsetning hjá sjúklingum á barnsaldri sem vógu  $<30$  kg og  $\geq 30$  kg: Hjá sjúklingum sem vógu  $<30$  kg, þar sem meðalaldur var 6,4 ár (á bilinu 2,0 ár-11,1 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 404 klst.\*ng/ml (78%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  60,4 ng/ml (28%). Hjá sjúklingum sem vógu  $\geq 30$  kg, þar sem meðalaldur var 13,5 ár (á bilinu 6,2 ár-17,9 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 529 klst.\*ng/ml (102%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  57,0 ng/ml (42%).

Útsetning hjá sjúklingum á barnsaldri sem vógu 10 til  $<20$  kg og 20 til  $<30$  kg: Hjá sjúklingum sem vógu 10 til  $<20$  kg, þar sem meðalaldur var 4,8 ár (á bilinu 2,0 ár-6,9 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 467 klst.\*ng/ml (80%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  73,4 ng/ml (21%). Hjá sjúklingum sem vógu 20 til  $<30$  kg, þar sem meðalaldur var 7,5 ár (á bilinu 4,8 ár-11,1 ár) var meðalgildi og fráviksstuðull (CV%) AUC 363 klst.\*ng/ml (72%) og meðalgildi og fráviksstuðull (CV%)  $C_{max}$  52,0 ng/ml (21%).

## Aðrir eðlislægir þættir

Líkamsþyngd, aldur, kyn, kynþáttur og þjóðerni hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf baricitíníbs hjá fullorðnum sjúklingum. Meðaláhrif eðlislægra þátta á lyfjahvarfabreytur (AUC og  $C_{max}$ ) voru yfirleitt innan þess breytileika sem við var að búast á lyfjahvörfum baricitíníbs milli einstaklinga. Af þeim sökum er ekki þörf á skammtaaðlögun vegna þessara þátta.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Fækkun á eitilfrumum, eósínófilum og basófilum, ásamt eyðingu eitilfrumna í líffærum/vefjum ónæmiskerfisins komu fram hjá músum, rottum og hundum. Tækifærissýkingar sem tengdust háarsekkjamaurum (demodicosis), svo sem kláði kom fram hjá hundum við útsetningu sem var um það bil 7 sinnum meiri en hjá mönnum. Fækkun á breytum fyrir rauð blóðkorn kom fram hjá músum, rottum og hundum við útsetningu sem var um það bil 6 til 36 sinnum meiri en hjá mönnum. Hrörnun á vaxtarplötu í bringubeini kom fram hjá sumum tilraunahundum, það var sjaldgæft og sást einnig hjá viðmiðunardýrum, en alvarleiki ástandsins var í hlutfalli við skammtastærð. Enn er ekki vitað hvort þetta er klínískt marktækt.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum kom í ljós að baricitíníð dró úr vexti/þyngd fósturs og olli vansköpun beinagrindar (við útsetningu sem var um það bil tíuföld annars vegar og 39 -föld hins vegar útsetning hjá mönnum). Engar aukaverkanir á fóstur komu í ljós við útsetningu sem var tvöföld útsetning hjá mönnum, byggt á AUC.

Í sameinaðri frjósemisrannsókn á karlrottum og kvenrottum dró baricitíníð úr heildarárangri þörunar (minnkuð frjósemi og getnaður). Hjá kvenrottum voru færri gulbú og færri hreiðrunarstaðir, aukið fanglát fyrir hreiðrun og/eða aukaverkanir sem höfðu áhrif á lífslíkur á fósturskeiði. Þar sem engin áhrif komu fram á sæðismyndun (metið með vefjameinafræði) eða endapunkta sæðisframleiðslu hjá karlrottum er minnkaður heildarárangur þörunar líklega vegna áhrifanna á kvendýrin.

Baricitíníð fannst í mjólk hjá mjólkandi rottum. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got mátti sjá minni fæðingarþyngd og verri lifun unga eftir got við útsetningu sem var annars vegar fjórföld og hins vegar 21 -föld útsetning hjá mönnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarnar

örkristallaður sellulósi  
natríumkroskarmellósi  
magnesiumsterat  
mannitól

#### Filmuhúð

rautt járnóxíð (E172)  
lesítín (soja) (E322)  
makrógól  
polý (vínýlalkóhól)  
talkúm  
títantvíoxíð (E171)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Olumiant 1 mg filmuhúðaðar töflur

Álpynnur úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/pólýklórótríflúoretýleni í öskjum sem innihalda 14 eða 28 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar stakskammtapynnupakkningar úr pólývínýlklóríði/áli/áttuðu (e. oriented) pólýamíð-áli í öskjum sem innihalda 28 x 1 filmuhúðaðar töflur.

### Olumiant 2 mg og 4 mg filmuhúðaðar töflur

Álpynnur úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/pólýklórótríflúoretýleni í öskjum sem innihalda 14, 28, 35, 56, 84 eða 98 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar stakskammtapynnupakkningar úr pólývínýlklóríði/áli/áttuðu (e. oriented) pólýamíð-áli í öskjum sem innihalda 28 x 1 eða 84 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Íhuga má að útbúa dreifu úr töflunum í vatni handa börnum sem ekki geta gleypst heilar töflur. Eingöngu á að nota vatn til að útbúa dreifu úr töflunum. Eingöngu á að útbúa dreifu úr þeim fjölda taflna sem þarf til að gefa skammtinn.

- Setjið heila töflu í ílát með 5-10 ml af vatni við herbergishita og sveiflið varlega í hringi til að búa til dreifu. Það getur tekið allt að 10 mínútur að útbúa skýjaða, ljósbleika dreifu úr töflunni. Smávegis botnfall getur myndast.
- Eftir að dreifa hefur verið útbúin úr töflunni á að sveifla henni aftur varlega í hringi og gefa alla dreifuna tafarlaust.
- Skola á ílátið með 5-10 ml af vatni við herbergishita og gefa allt innihald þess tafarlaust.

Dreifa úr töflunni í vatni er stöðug í allt að 4 klukkustundir við herbergishita.

Ef öll dreifan er ekki tekin, af einhverri ástæðu, á ekki að útbúa dreifu úr annarri töflu og gefa hana, heldur bíða þar til taka á næsta skammt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKADSLEYFISHAFI

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

### Olumiant 1 mg filmhúðaðar töflur

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

### Olumiant 2 mg filmhúðaðar töflur

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 filmhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu baricitíníbs í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi gangast undir samkomulag við lyfjafirvöld um innihald og eðli fræðsluefnis, þ.m.t. kynningarefnis, dreifingarleiðir og annað sem viðkemur fræðslu um lyfið.

Meginmarkmið fræðslu um lyfið er að vekja athygli lækna sem ávísa lyfinu á áhættu sem fylgir notkun þess og benda á sértækar aðgerðir til lágmarkunar áhættu sem gera á áður en meðferð með baricitíníbi hefst og meðan á henni stendur.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi baricitíníbi í hverju aðildarríki þar sem lyfið er markaðssett fái fræðsluefni fyrir lækna, sem á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðil, þ.m.t. sjúklingakort
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um ráðgjöf til sjúklinga

- Fleiri eintök af sjúklingakortum

#### **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** eiga að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Ábendingar og skammtaleiðbeiningar til að árétta handa hvaða sjúklingum á að nota baricítíníð
- Að baricítíníð auki hugsanlega hættu á sýkingum. Leiðbeina á sjúklingum um að leita tafarlaust til læknis ef fram koma ummerki eða einkenni sem benda til sýkingar. Þar sem tíðni sýkinga er aukin hjá öldruðum og almennt hjá sjúklingum með sykursýki skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum og sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum eldri en 65 ára á eingöngu að nota baricítíníð ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru fyrir hendi.
- Að ef sjúklingur fær ristil (herpes zoster) eða aðra sýkingu sem ekki svarar venjubundinni meðferð eigi að hætta notkun baricítíníðs þar til sýkingin hefur batnað. Ekki á að bólusetja sjúklinga með lifandi bóluefnum skömmu fyrir meðferð með baricítíníði eða meðan á henni stendur.
- Að áður en meðferð er hafin sé mælt með því að allir sjúklingar, einkum börn, fái uppfærslu á öllum bólusetningum í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisáðgerðir.
- Læknar sem ávísa lyfinu eiga að skima sjúklinga fyrir veirulifrabólgu áður en meðferð með baricítíníði er hafin. Einnig á að útiloka að sjúklingar séu með virka berkla.
- Að notkun baricítíníðs tengist blóðfituhækkun; læknar sem ávísa lyfinu eiga að fylgjast með blóðfitugildum sjúklinga og meðhöndla blóðfituhækkun ef hún greinist.
- Baricítíníð eykur hættu á segamyndun í bláæðum og lungnasegareki. Gæta skal varúðar við notkun baricítíníðs handa sjúklingum með þekkt áhættuþætti fyrir segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnablóðrek aðra en áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynja sjúkdóma. Gefa á sjúklingum fyrimæli um að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við teikn eða einkenni segamyndunar í djúpum bláæðum eða lungnasegareks.
- Að hætta á alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (MACE) sé hugsanlega aukin hjá sjúklingum með tiltekna áhættuþætti sem fá meðferð með JAK-hemlum, þ.m.t. baricítíníði. Hjá sjúklingum 65 ára eða eldri, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt lengi og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma á eingöngu að nota baricítíníð ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir.
- Að tilkynnt hafi verið um eitilfrumuæxli og aðra illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu JAK-hemla, þ.m.t. baricítíníð. Hjá sjúklingum 65 ára eða eldri, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt lengi og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdóma (t.d. illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm) á eingöngu að nota baricítíníð ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir.
- Að ekki má nota baricítíníð á meðgöngu, þar sem forklínískar rannsóknir sýndu skertan fósturvöxt og vanskapanir. Læknar eiga að ráðleggja konum á barneignaraldri að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í eina viku eftir að henni lýkur. Ef þungun er fyrirhuguð á að hætta meðferð með baricítíníði.
- Markmið og notkun sjúklingakortsins.

#### **Sjúklingakort** á að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Að meðferð með baricítíníði geti aukið hættu á sýkingum og endurvirkjun veirusýkinga sem geta orðið alvarlegar ef engin meðferð er veitt.
- Teikn og einkenni sýkinga, þ.m.t. almenn einkenni, einkum teikn og einkenni berkla og ristils (herpes zoster), auk varnaðarorða til sjúklinga um að leita tafarlaust til læknis ef fram koma teikn eða einkenni sem benda til sýkingar.
- Sjúklingar eiga að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef teikn eða einkenni hjartadreps eða slags koma fram.
- Að ekki má nota baricítíníð á meðgöngu og að konur verði að láta lækni sinn vita ef þær verða (eða óska að verða) þungaðar.
- Að baricítíníð geti valdið blóðtappa í fótlegg, sem getur borist til lungnanna; lýsing á teiknum og einkennum þess á að fylgja, auk varnaðarorða til sjúklinga um að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við teikn eða einkenni sem benda til blóðtappa.

- Að baricitínib geti valdið húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli og að sjúklingar eigi að ræða við lækinn ef nýjar húðskemmdir koma fram meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur eða ef húðskemmdir sem fyrir voru breytast í útliti.
- Upplýsingar um hvernig hafa megi samband við lækinn sem ávísaði lyfinu.
- Að sjúklingar eigi alltaf að hafa sjúklingakortið við höndina og sýna það öðru heilbrigðisstarfsfólki sem kemur að meðferð þeirra.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÖSKJUR FYRIR 1 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 1 mg filmuhúðaðar töflur  
baricitíníþ

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 1 mg af baricitíníþi

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
28 x 1 filmuhúðaðar töflur

**5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

QR-kóði skal fylgja ásamt [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1170/017 (14 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/16/1170/018 (28 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/16/1170/019 (28 x 1 filmuhúðaðar töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olumiant 1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
DAGATALSÞYNNUR FYRIR 1 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 1 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR FYRIR 1 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 1 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÖSKJUR FYRIR 2 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur  
baricitíníþ

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 2 mg af baricitíníþi

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
35 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
28 x 1 filmuhúðaðar töflur  
84 x 1 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

QR-kóði skal fylgja ásamt [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olumiant 2 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
DAGATALSÞYNNUR FYRIR 2 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 2 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR FYRIR 2 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 2 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÖSKJUR FYRIR 4 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur  
baricitíníþ

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 4 mg af baricitíníþi

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
35 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
28 x 1 filmuhúðaðar töflur  
84 x 1 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

QR-kóði skal fylgja ásamt [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Olumiant 4 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
DAGATALSÞYNNUR FYRIR 4 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 4 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR FYRIR 4 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Olumiant 4 mg töflur  
baricitíníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Olumiant 1 mg filmuhúðaðar töflur**

**Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur**

**Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur**

baricitíníb

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Olumiant og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Olumiant
3. Hvernig nota á Olumiant
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Olumiant
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Olumiant og við hverju það er notað**

Olumiant inniheldur virka efnið baricitíníb. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast Janus-kínasa hemlar, sem draga úr bólgu.

#### **Iktsýki**

Olumiant er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með meðalslæma eða mjög slæma iktsýki, sem er bólgusjúkdómur í liðum, ef fyrri meðferð reyndist ekki nógu vel eða þoldist illa. Hægt er að nota Olumiant eitt og sér eða ásamt öðrum lyfjum, svo sem metótrexati.

Olumiant virkar á þann hátt að það dregur úr virkni ensíms í líkamanum sem kallast „Janus-kínasi“, sem tekur þátt í bólgusvörun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms dregur Olumiant úr verkjum, stífleika og bólgu í liðum, ásamt þreytu, og hægir á bein- og brjóskskemmdum í liðunum. Þessi virkni getur gert það auðveldara að sinna daglegum athöfnum og þannig aukið heilsutengd lífsgæði hjá sjúklingum með iktsýki.

#### **Bráðaofnæmishúðbólga**

Olumiant er notað til að meðhöndla börn frá 2 ára aldri, unglunga og fullorðna einstaklinga með meðalslæma eða mjög slæma ofnæmishúðbólgu, sem einnig nefnist ofnæmisexem. Hægt er að nota Olumiant ásamt lyfjum við exemi, sem borin eru á húðina, eða eitt sér.

Olumiant virkar á þann hátt að það dregur úr virkni ensíms í líkamanum sem kallast „Janus-kínasi“, sem tekur þátt í bólgusvörun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms á Olumiant þátt í að bæta ástand húðarinnar og draga úr kláða. Auk þess á Olumiant þátt í að draga úr svefntruflunum (vegna kláða) og auka lífsgæði. Einnig hefur verið sýnt fram á að Olumiant dragi úr einkennum húðverkja, kvíða og þunglyndis sem tengjast bráðaofnæmishúðbólgu.



## **Blettaskalli**

Olumiant er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með umtalsverðan blettaskalla, sjálfsofnæmissjúkdóm sem einkennist af bólgu og hárlösi án örmyndunar á hársverði, andliti og stundum öðrum líkamssvæðum, sem getur verið endurtekinn og versnandi.

Olumiant virkar á þann hátt að það dregur úr virkni ensíms í líkamanum sem kallast „Janus-kínasi“, sem tekur þátt í bólgusvörun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms hjálpar Olumiant til við endurvöxt hárs á hársverði, andliti og öðrum líkamssvæðum sem kvillinn nær til.

## **Fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum, festumeinagigt og barnasóraliðagigt**

Olumiant er notað til meðferðar við virkri fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum, sem er bólgusjúkdómur í liðum, hjá börnum 2 ára og eldri.

Olumiant er einnig notað til meðferðar við virkri festumeinagigt, sem er bólgusjúkdómur í liðum og festingum sína við bein, hjá börnum 2 ára og eldri.

Olumiant er einnig notað til meðferðar við virkri barnasóraliðagigt, bólgusjúkdómur í liðum sem oft tengist sóra (psoriasis), hjá börnum 2 ára og eldri.

Hægt er að nota Olumiant eitt sér eða ásamt metótrexati.

## **2. Áður en byrjað er að nota Olumiant**

### **Ekki má nota Olumiant**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir baricitíníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú gætir verið þunguð.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en meðferð með Olumiant er hafin eða meðan á henni stendur ef þú:

- ert eldri en 65 ára. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri geta verið í aukinni hættu á að fá sýkingar, hjartavandamál, þ.m.t. hjartaáfall, og sumar tegundir krabbameins. Læknirinn mun þá ræða við þig um hvort Olumiant hentar þér.
- ert með sýkingu eða færð oft sýkingar. Láttu lækninn vita ef þú færð einkenni svo sem hita, sáramyndun, óvenjulega þreytu eða vandamál tengd tönnum, þar sem slíkt getur verið merki um sýkingu. Olumiant getur dregið úr getu líkamans til að verjast sýkingum og getur þannig gert undirliggjandi sýkingu verri eða aukið líkur á nýrri sýkingu. Ef þú ert með sykursýki eða ert eldri en 65 ára getur þú verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- ert með, eða hefur áður verið með, berkla. Þú gætir hugsanlega þurft að fara í berklapróf áður en þú byrjar að nota Olumiant. Láttu lækninn vita ef þú færð þrálátan hósta, sótthita, nætursvita og tapar þyngd meðan á meðferð með Olumiant stendur, þar sem slíkt getur verið einkenni um berkla
- hefur verið með herpes-sýkingu (ristil), því Olumiant getur aukið líkurnar á að það endurtaki sig. Láttu lækninn vita ef þú færð sársaukafull húðútbrot með blöðrum meðan á meðferð með Olumiant stendur, þar sem slíkt getur verið einkenni um ristil
- ert með, eða hefur áður verið með, lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir bóluefna (lifandi bóluefni) eru ekki æskilegar meðan á meðferð með Olumiant stendur
- ert með eða hefur áður verið með krabbamein, reykir eða hefur reykt, þar sem læknirinn mun þá ræða við þig um hvort Olumiant hentar þér
- ert með skerta lifrarstarfsemi
- ert með eða hefur verið með hjartavandamál, þar sem læknirinn mun þá ræða við þig um hvort Olumiant hentar þér
- hefur áður fengið blóðtappa í bláæð í fæti (segamyndun í djúplægum bláæðum) eða í lungum (lungnablóðrek), eða ert í aukinni hættu á slíku (til dæmis: ef þú hefur nýlega gengist undir

meiri háttar skurðaðgerð, ef þú notar hormónagetnaðarvarnalyf/hormónauppbótarmeðferð eða ef storkukvilli hefur greinst hjá þér eða nánum ættingjum þínum). Læknirinn mun ræða við þig um hvort Olumiant hentar þér. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir skyndilegri mæði eða öndunarerfiðleikum, brjóstverk eða verk ofarlega í baki, þrota í fótlegg eða handlegg, verk eða eymsli í fótlegg eða roða eða mislitun á fótlegg eða handlegg, þar sem þetta geta verið merki um blóðtappa í bláæðum.

- hefur verið með sarpbólgu (ákveðin gerð bólgu í digurgirni) eða magasár eða sár í görnum (sjá kafla 4)
- Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli hefur sést hjá sjúklingum sem taka Olumiant. Læknirinn gæti ráðlagt að þú látir skoða húð þína reglulega meðan þú tekur Olumiant. Láttu lækninn vita ef nýjar húðskemmdir koma fram meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur eða ef húðskemmdir sem fyrir voru breytast í útliti.

Ef vart verður við einhverjar eftirtalinnar alvarlegra aukaverkana þarf að láta lækni vita tafarlaust:

- hvæsandi öndunarhljóð
- alvarlegt sundl eða yfiriðstilfinning
- þroti í vörum, tungu eða koki
- ofsakláði (kláði eða útbrot á húð)
- mikla kviðverki einkum ef þeim fylgir hiti, ógleði eða uppköst.
- alvarlegan brjóstverk eða þyngsli fyrir brjósti (getur breiðst út í handleggi, kjálka, háls og bak)
- mæði
- kaldan svita
- máttleysi í handlegg og/eða fótlegg öðru megin
- þvoglumæli

Áður en þú byrjar að nota Olumiant eða meðan á meðferð með lyfinu stendur getur þurft að taka blóðprufur til að athuga hvort fjöldi rauðra blóðkorna er lítill (blóðleysi), fjöldi hvítra blóðkorna er lítill (daufkyrningafæð eða eitilfrumnafæð) og hvort blóðfita (kólesteról) eða lifrarsím í blóði er of hátt, svo hægt sé að tryggja að meðferð með Olumiant sé ekki að valda skaða.

### **Börn og unglingar**

Ef kostur er, á að uppfæra allar bólusetningar hjá börnum og unglungum áður en þeim er gefið Olumiant.

Ekki á að gefa börnum yngri en 2 ára þetta lyf.

Ekki á að gefa börnum eða unglungum undir 18 ára aldri með blettaskalla þetta lyf því engar upplýsingar eru fyrirleggjandi um notkun lyfsins við þessum kvilla.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Olumiant**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita áður en Olumiant er tekið ef þú notar einhver önnur lyf svo sem:

- próbenesíð (við þvagsýrugigt), þar sem það kann að auka magn Olumiant í blóði þínu. Ef þú tekur próbenesíð er ráðlagður skammtur af Olumiant handa fullorðnum 2 mg einu sinni á dag og á að minnka skammta um helming handa börnum og unglungum
- gigtarlyf sem gefin eru á sprautformi (með inndælingu)
- stungulyf sem bæla ónæmiskerfið, þ.m.t. svokölluð marksækin líffræðileg lyf (mótefni)
- lyf sem eru notuð til að hafa hemil á ónæmisviðbrögðum líkamans, svo sem azatíoprín, takrólímus eða ciklósporín
- önnur lyf sem tilheyra flokki Janus-kínasa hemla
- lyf sem geta aukið hættuna á sarpbólgu eins og bólgueyðandi gigtarlyf (oftast notuð við verkjum og/eða bólgusjúkdómum í vöðvum eða liðum) og/eða ópíóíð (notuð við slæmum verkjum) og/eða barksterar (oftast notaðir við bólgusjúkdómum) (sjá kafla 4)

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Olumiant stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð lýkur. Þú verður að láta lækinn vita ef þú verður þunguð þar sem ekki á að nota Olumiant á meðgöngu.

Þú átt ekki að nota Olumiant meðan þú ert með barn á brjósti því ekki er þekkt hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Þú skalt ákveða í samráði við lækinn þinn hvort þú gefir brjóst eða notir Olumiant. Þú átt ekki að gera hvort tveggja.

## **Akstur og notkun véla**

Olumiant hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **Olumiant inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Olumiant**

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð sjúkdóms þíns skal hefja meðferðina. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Fullorðnir sjúklingar með iktsýki, bráðaofnæmishúðbólgu og blettaskalla**

Ráðlagður skammtur er 4 mg einu sinni á dag. Læknirinn gæti hugsanlega gefið þér lægri skammt, 2 mg einu sinni á dag, sérstaklega ef þú ert eldri en 65 ára eða ef þú ert í aukinni hættu á að fá sýkingar, blóðtappa, alvarleg hjarta- og æðaatvik eða krabbamein.

Ef lyfið virkar vel getur verið að læknirinn ákveði að það sé óhætt að minnka skammtinn.

Ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi er ráðlagður skammtur af Olumiant 2 mg einu sinni á dag.

### **Notkun handa börnum og unglungum**

Ráðlagður skammtur er 4 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga sem vega  $\geq 30$  kg. Fyrir sjúklinga sem vega 10 kg til  $< 30$  kg er ráðlagður skammtur 2 mg einu sinni á dag.

Minnta á ráðlagða skammta af Olumiant um helming handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Útbúa má dreifu úr töflunum í vatni handa börnum sem ekki geta gleypt heilar töflur.

- Setjið heila töflu í ílát með 5-10 ml af vatni við herbergishita og sveiflið varlega í hringi til að búa til dreifu (leysa töfluna upp). Það getur tekið allt að 10 mínútur að útbúa skýjaða, ljósbleika dreifu úr töflunni. Smávegis botnfall getur myndast.
- Eftir að dreifa hefur verið útbúin úr töflunni á að sveifla henni aftur varlega í hringi og gefa alla dreifuna tafarlaust.
- Skola á ílátið með 5-10 ml af vatni við herbergishita og gefa allt innihald þess tafarlaust, til að tryggja að allur skammturinn hafi verið tekinn.

Eingöngu á að nota vatn til að útbúa dreifu úr töflunni.

Eftir að dreifa hefur verið útbúin úr töflunni í vatni er hægt að nota hana í allt að 4 klukkustundir ef hún er geymd við herbergishita.

Ef dreifa er útbúin úr töflunni í vatni en aðeins hluti skammtsins er tekinn, á að bíða til næsta dags með að taka næsta áætlaða skammt.

## **Lyfjagjöf**

Olumiant er til inntöku. Taflan skal gleypt með vatni.

Töflurnar má taka með eða án matar. Ef þú tekur Olumiant ávallt á sama tíma daglega, getur það hjálpað þér að muna eftir að taka lyfið.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Olumiant en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur af Olumiant en mælt er fyrir um skal hafa samband við lækinn. Þú gætir hugsanlega fengið einhverjar af þeim aukaverkunum sem lýst er í kafla 4.

### **Ef gleymist að taka Olumiant**

- Ef þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir að taka lyfin í heilan dag skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka einfaldan skammt eins og venjulega daginn eftir.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Olumiant**

Ekki hætta að taka Olumiant nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Alvarlegar aukaverkanir**

**Sýkingar á borð við ristil eða lungnabólgu**, sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

Láttu lækinn vita eða leitaðu læknisaðstoðar strax ef vart verður við eftirfarandi einkenni, sem geta verið einkenni:

- ristils (herpes zoster): sársaukafull húðútbrot með blöðrum ásamt sótthita (kemur örsjaldan fyrir hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu og er sjaldgæft hjá sjúklingum með blettaskalla)
- lungnabólgu: viðvarandi hósti, hiti, mæði og þreyta (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla)

Alvarleg lungnabólga og alvarlegur ristill voru sjaldgæfar aukaverkanir.

### **Aðrar aukaverkanir**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í hálsi og nefi
- há blóðfita (kólesteról) sem kemur í ljós í blóðrannsókn

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- frunsur (áblásturssótt)
- sýking sem veldur vanlíðan í maga eða niðurgangi (maga- og garnabólga)
- þvagfærasýking
- mikill fjöldi blóðflagna (frumur sem taka þátt í blóðstorknun), sem kemur í ljós í blóðrannsókn (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu eða blettaskalla)
- höfuðverkur
- ógleði (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu)
- magaverkur (sjaldgæft hjá sjúklingum með blettaskalla)
- há gildi lifrarensíma, sem kemur í ljós í blóðrannsókn (sjaldgæft hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu)
- útbrot
- þrymlabólur (sjaldgæft hjá sjúklingum með iktsýki)
- hækkad gildi ensíms sem nefnist kreatín kínasi, sem kemur fram í blóðsýnum (sjaldgæft hjá sjúklingum með iktsýki)

- bólga (proti) í háirsekkjum, einkum í þeim hluta hársvarðarins sem tengdist endurvexti hárs (hefur sést hjá sjúklingum með blettaskalla)

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- lítill fjöldi hvíttra blóðkorna (daufkyrninga), sem kemur í ljós í blóðrannsókn
- há gildi blóðfitu (þríglýseríða), sem kemur í ljós í blóðrannsókn
- há gildi lifrarensíma, sem kemur í ljós í blóðrannsókn (algengt hjá sjúklingum með blettaskalla)
- þyngdaraukning
- proti í andliti
- ofsakláði
- blóðtappar í lungnaæðum
- blóðtappar í bláæðum í fótleggjum eða mjaðmargrind, einnig nefnt segamyndun í djúpum bláæðum
- sarpbólga (sársaukafull bólga í fellingum á innra byrði garna)

### Börn og unglingar

- **Fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum, festumeinagigt og barnasóraliðagigt:** Í rannsókn hjá börnum 2 ára og eldri með fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum, festumeinagigt eða barnasóraliðagigt var höfuðverkur mjög algeng aukaverkun og lítill fjöldi hvíttra blóðfrumna og blóðtappar í lungum voru algengar aukaverkanir (hvor aukaverkun kom fyrir hjá 1 barni af 82).
- **Bráðaofnæmishúðbólga hjá börnum:** Í rannsókn hjá börnum 2 ára og eldri með bráðaofnæmishúðbólgu voru aukaverkanir í samræmi við það sem hefur sést hjá fullorðnum sjúklingum, að undanteknum litlum fjölda hvíttra blóðfrumna (daufkyrninga), sem var algengari en hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Olumiant

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Olumiant inniheldur

- Virka innihaldsefnið er baricitíníð. Hver tafla inniheldur 1, 2 eða 4 milligrömm af baricitíníði.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, natriumkroskarmellósi (sjá kafla 2 „Olumiant inniheldur natrium“), magnesíumsterat, mannítól, rautt járnnoxíð (E172), lesítín (soja) (E322), makrógól, póly (vínýlalkóhól), talkúm og títantvíoxíð (E171).

### Lýsing á útliti Olumiant og pakkningastærðir

Olumiant 1 mg filmuhúðaðar töflur eru mjög ljósbleikar, 6,75 mm kringlóttar töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „1“ á hinn hliðinni.

Olumiant 2 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar, 9 x 7,5 mm aflangar töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „2“ á hinn hliðinni.

Olumiant 4 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, kringlóttar töflur, 8,5 mm, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „4“ á hinn hliðinni.

Töflurnar eru rúnnaðar með inndregnum brúnum til að auðvelda notanda að taka þær upp.

Olumiant 1 mg töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum með 14 eða 28 töflum í dagatalsþynnum og rifgötuðum stakskammtaþynnupakkningum með 28 x 1 töflu. Olumiant 2 mg og 4 mg töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum með 14, 28, 35, 56, 84 og 98 töflum í dagatalsþynnum og rifgötuðum stakskammtaþynnupakkningum með 28 x 1 og 84 x 1 töflu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### Danmark

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

#### Malta

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

QR-kóði skal fylgja ásamt [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**Vinsamlegast fjarlægjið þennan hluta af fylgiseðlinum og geymið á ykkur.**

-----

**Upplýsingar handa sjúklingum um  
OLUMIANT (baricitínib)**

**Þetta skjal inniheldur mikilvægar upplýsingar sem þú þarft að vera meðvitaður/meðvituð um áður en meðferð með Olumiant hefst og meðan á henni stendur.**

Hafðu þessar upplýsingar við höndina og sýndu öðru heilbrigðisstarfsfólki sem kemur að læknishjálp eða meðferð þinni.

**Nafn þitt:**

---

**Nafn læknis** (sem ávísaði Olumiant):

---

**Símanúmer læknis:**

---

**Meðganga:**

- Forðist að nota Olumiant á meðgöngu eða ef grunur er um þungun
- Notið örugga getnaðarvörn meðan verið er að taka Olumiant (og í 1 viku eftir að meðferð lýkur)
- Látið lækni strax vita ef þungun á sér stað eða ef þungun er fyrirhuguð

**Sýkingar:**

Olumiant getur valdið því að sýkingar versna, aukið hættu á sýkingum eða aukið líkur á endurvirkjun veirusýkinga. Ef þú ert með sykursýki eða ert eldri en 65 ára getur þú verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Sýkingar geta orðið alvarlegar ef engin meðferð er veitt. Látið lækni vita tafarlaust ef einhver einkenni koma fram um sýkingu, svo sem:

- Sótthiti, sár, meiri þreytutilfinning en venjulega eða vandamál tengd tönnum.
- Þrálátur hósti, nætursviti og þyngdartap. Þetta geta verið einkenni berkla (sýking í lungum).
- Sársaukafull húðútbrot með blöðrum. Þetta geta verið einkenni ristils (herpes zoster).

**Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:**

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli hefur sést hjá sjúklingum sem taka Olumiant. Láttu lækninn vita ef nýjar húðskemmdir koma fram meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur eða ef húðskemmdir sem fyrir voru breytast í útliti.

**Blóðtappar:**

Olumiant getur valdið því að blóðtappi myndist í fótlegg og berist til lungnanna. Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:

- Þrota eða verk í fótlegg eða handlegg öðrum megin
- Hita eða roða í fótlegg eða handlegg öðrum megin
- Óvænta mæði
- Hraðan andardrátt
- Brjóstverk

**Hjartaáfall eða slag:**

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:



	<ul style="list-style-type: none"><li>• miklum brjóstverk eða þyngslum fyrir brjósti (getur breiðst út í handleggi, kjálka, háls og bak)</li><li>• mæði</li><li>• köldum svita</li><li>• máttleysi í handlegg og/eða fótlegg öðru megin</li><li>• þvoglumæli</li></ul>
--	--