

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olumiant® 2 mg Filmtabletten  
Olumiant® 4 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Olumiant 2 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 2 mg Baricitinib.

Olumiant 4 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 4 mg Baricitinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Olumiant 2 mg Filmtabletten  
Hellrosa, längliche Tabletten, 9,0 × 7,5 mm, mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite.

Olumiant 4 mg Filmtabletten  
Rosa, runde Tabletten, Durchmesser 8,5 mm, mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „4“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten haben auf beiden Seiten eine Vertiefung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Olumiant beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion in Frage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als  $0,5 \times 10^9$  Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als  $1 \times 10^9$  Zellen/l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl sollte eine Therapie nicht begonnen werden. Die Behandlung kann eingeleitet werden, sobald sich die Werte über diese Grenzwerte hinaus verbessert haben (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wird die Anwendung von Olumiant nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Olumiant nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Gemeinsame Anwendung mit OAT3-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren (Inhibitoren von Organischen Anionen-Transportern vom Typ 3) mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid anwenden, beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten  $\geq 75$  Jahren ist sehr begrenzt. Für diese Patienten ist eine Anfangsdosierung von 2 mg täglich angebracht.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olumiant bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

##### Zum Einnehmen.

Olumiant ist einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit einzunehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Infektionen

Baricitinib ist im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Infektionsrate wie etwa Infektionen der oberen Atemwege verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Bei behandlungsnaiven Patienten führte eine Kombination mit Methotrexat im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie zu höheren Infektionsraten. Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Olumiant-Behandlung sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Olumiant vorübergehend zu unterbre-

chen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Olumiant darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

#### Tuberkulose

Die Patienten sollten vor Beginn einer Olumiant-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. Olumiant sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB ist vor der Einleitung der Olumiant-Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

#### Hämatologische Anomalien

Eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) <  $1 \times 10^9$  Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) <  $0,5 \times 10^9$  Zellen/l und ein Hämoglobinwert < 8 g/dl wurden bei weniger als 1 % der Patienten in klinischen Studien berichtet. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC <  $1 \times 10^9$  Zellen/l, eine ALC <  $0,5 \times 10^9$  Zellen/l oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko einer Lymphozytose erhöht. Es wurden seltene Fälle von lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet.

#### Virusreaktivierung

Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z. B. Herpes zoster, Herpes simplex), wurden in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten ab 65 Jahren, die vorher bereits sowohl mit biologischen als auch mit konventionellen DMARDs behandelt wurden, wurden Herpes zoster-Infektionen häufiger berichtet. Falls ein Patient eine Herpes zoster-Infektion entwickelt, sollte die Behandlung mit Olumiant vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn einer Olumiant-Therapie sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit nachweislich aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten, die für Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber für Hepatitis-C-Virus-RNA negativ waren, konnten an den Studien teilnehmen. Patienten mit Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörpern und Hepatitis-B-Kern-Antikörpern, aber ohne Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, konnten ebenfalls an den Studien teilnehmen. Solche Patienten sollten auf die Expression von Hepatitis-B-Virus-(HBV)-DNA überwacht werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.

#### Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Behandlung mit Baricitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Olumiant-Behandlung nicht empfohlen. Falls eine Varizella zoster-Impfung vor der Behandlung mit Olumiant in Erwägung ge-

zogen wird, sollten die internationalen Behandlungsleitlinien zu Impfungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis befolgt werden.

Lipide

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Baricitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen des LDL-Cholesterin gingen mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn zurück. Die Lipidparameter sollten etwa zwölf Wochen nach Beginn der Olumiant-Therapie überprüft werden, und die Patienten danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden. Die Auswirkungen dieser Erhöhungen der Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden bisher noch nicht untersucht.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mindestens das 5- bis 10-fache der Obergrenze der Normalwerte (ULN) wurden in den klinischen Studien bei weniger als 1 % der Patienten berichtet. Bei behandlungsnaiven Patienten führte eine Kombination mit Methotrexat im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie zu häufigeren Lebertransaminaseerhöhungen (siehe Abschnitt 4.8). Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist Olumiant vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für Malignitäten einschließlich Lymphomen erhöhen. Die klinischen Daten sind

nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von Malignitäten nach einer vorangegangenen Baricitinib-Exposition zu beurteilen. Es laufen derzeit Langzeitevaluierungen zur Sicherheit.

Laborkontrollen

Siehe Tabelle 1

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen DMARDs oder anderen Januskinase(JAK)-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann. Es liegen nur begrenzte Daten, die die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) betreffen, vor. Bei der Anwendung solcher Kombinationen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Immunsuppressiva:

Die Kombination mit biologischen DMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) war in den klinischen Baricitinib-Studien begrenzt, und das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Potential anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Baricitinib zu beeinflussen

Transport-Proteine

*In vitro* ist Baricitinib ein Substrat für Organische Anionen-Transporter (OAT)3, für das P-Glykoprotein (Pgp), das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und das Multidrug and Toxic Extrusion-Protein (MATE)2-K. In einer klinischen pharmakologischen Studie führte die Gabe von Probenecid (ein OAT3-Inhibitor mit starkem Hemmpotenzial) zu einer

Erhöhung der AUC<sub>(0-∞)</sub> um etwa das 2-fache ohne Veränderung der t<sub>max</sub> oder der C<sub>max</sub> von Baricitinib. Daher beträgt die empfohlene Dosis von Baricitinib bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid erhalten, 2 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2). Es wurde keine klinische pharmakologische Studie mit OAT3-Inhibitoren mit geringerem Hemmpotenzial durchgeführt. Das Prodrug Leflunomid wird schnell in Teriflunomid umgewandelt, letzteres ist ein schwacher OAT3-Inhibitor und kann daher zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen. Da keine entsprechenden Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Leflunomid oder Teriflunomid und Baricitinib Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung der OAT3-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac kann zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen, jedoch ist ihr Hemmpotenzial gegenüber OAT3 schwächer als das von Probenecid und daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht zu erwarten. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ciclosporin (Pgp/BCRP-Inhibitor) oder Methotrexat (Substrat mehrerer Transporter – unter anderem OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 oder MRP4) hatte keine klinisch relevanten Effekte auf die Baricitinib-Exposition.

Cytochrom P450-Enzyme

*In vitro* ist Baricitinib ein Substrat des Cytochrom P450-Enzyms (CYP)3A4, obwohl weniger als 10 % der Dosis über Oxidation metabolisiert werden. In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ketoconazol (starker CYP3A-Inhibitor) zu keinem klinisch relevanten Effekt auf die PK von Baricitinib. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Fluconazol (moderater CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-Inhibitor) oder Rifampicin (starker CYP3A-Induktor) führte zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Baricitinib-Exposition.

Tabelle 1: Laborkontrollen und Überwachungsempfehlungen

Laborkontrollen	Maßnahme	Überwachungsempfehlungen
Lipidparameter	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ANC weniger als 1 × 10 <sup>9</sup> Zellen/l beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald ANC wieder über diesem Wert liegt.	Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patienten-routineuntersuchung
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ALC weniger als 0,5 × 10 <sup>9</sup> Zellen/l beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald ALC wieder über diesem Wert liegt.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn Hb weniger als 8 g/dl beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald Hb wieder über diesem Wert liegt.	
Lebertransaminasen	Die Behandlung sollte vorübergehend unterbrochen werden, falls eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird.	

**Wirkstoffe, die den Magen-pH-Wert modifizieren**

Die Erhöhung des Magen-pH-Werts mittels Omeprazol hatte keinen signifikanten Effekt auf die Baricitinib-Exposition.

Potential von Baricitinib, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen

**Transport-Proteine**

*In vitro* hemmte Baricitinib OAT1, OAT3, den Organischen Kationen-Transporter (OCT)1, OCT2, OATP1B3, BCRP und MATE1 und MATE2-K. Klinisch relevante Veränderungen der PK sind für Arzneimittel, die Substrate für diese Transporter darstellen, unwahrscheinlich, mit Ausnahme von OCT1-Substraten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Baricitinib ein klinisch relevanter OCT1-Inhibitor ist, jedoch sind bisher keine selektiven OCT1-Substrate bekannt, für die klinisch signifikante Wechselwirkungen vorhergesagt werden könnten. In klinischen pharmakologischen Studien zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte auf die Exposition, wenn Baricitinib gemeinsam mit Digoxin (Pgp-Substrat) oder Methotrexat (Substrat mehrerer Transporter) angewendet wurde.

**Cytochrom P450-Enzyme**

In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit den CYP3A-Substraten Simvastatin, Ethinylestradiol oder Levonorgestrel zu keinen klinisch relevanten Änderungen der PK dieser Arzneimittel.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es zeigte sich, dass der JAK/STAT-Signalweg an Zelladhäsion und Zellpolarität beteiligt ist, welche die frühe embryonale Entwicklung beeinflussen können. Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von

Baricitinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Baricitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen. Tierstudien weisen darauf hin, dass Baricitinib in höheren Dosierungen die Knochenentwicklung *in utero* beeinträchtigen könnte.

Olumiant ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Olumiant und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Patientin während der Anwendung von Olumiant schwanger wird, sind die werdenden Eltern über das mögliche Risiko für den Fötus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baricitinib/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Baricitinib in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden, und Olumiant sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Olumiant zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierstudien deuten darauf hin, dass während einer Behandlung mit Baricitinib die weibliche Fertilität vermindert sein kann. Es zeigte sich jedoch kein Effekt auf die männliche Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Olumiant hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die bei mindestens 2% der mit Olumiant in Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen synthetischen DMARDs behandelten Patienten auftraten, waren erhöhtes LDL-Cholesterin (33,6%), Infektionen der oberen Atemwege (14,7%) und Übelkeit (2,8%). Bei den unter einer Olumiant-Behandlung berichteten Infektionen waren Herpes zoster-Infektionen eingeschlossen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt wurden in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis 3464 Patienten mit Olumiant behandelt, was einer Exposition von 4214 Patientenjahren entspricht. Von diesen Patienten wurden 2166 Patienten für mindestens ein Jahr mit Olumiant behandelt. Sechs placebokontrollierte Studien (997 Patienten mit 4 mg einmal täglich und 1070 Patienten mit Placebo) wurden zur Bewertung der Sicherheit von Olumiant im Vergleich zu Placebo für bis zu 16 Wochen nach Behandlungsbeginn berücksichtigt.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Übelkeit**

Während eines Zeitraums von 52 Wochen war bei den behandlungsnaiven Patienten die Häufigkeit von Übelkeit unter der Kombination von Methotrexat und Olumiant

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Geschätzte Häufigkeit: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup>	Herpes zoster, Herpes simplex <sup>b</sup> , Gastroenteritis, Harnwegsinfektionen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytose > 600 × 10 <sup>9</sup> Zellen/l <sup>c</sup>	Neutropenie < 1 × 10 <sup>9</sup> Zellen/l <sup>c</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie <sup>c</sup>		Hypertriglyzeridämie <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alanin-transaminase (ALT) ≥ 3 × Obergrenze des Normalwertes (ULN) <sup>c</sup>	Erhöhte Aspartat-transaminase (AST) ≥ 3 × Obergrenze des Normalwertes (ULN) <sup>c</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Akne
Untersuchungen			Gewichtszunahme, erhöhte Kreatinphosphokinase > 5 × Obergrenze des Normalwertes (ULN) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Übergeordneter Begriff (akute Sinusitis, Epiglottitis, Laryngitis, Nasopharyngitis, oropharyngeale Schmerzen, Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheitis, Infektionen der oberen Atemwege)

<sup>b</sup> Übergeordneter Begriff (Eczema herpeticatum, Herpes simplex, ophthalmischer Herpes simplex, oraler Herpes)

<sup>c</sup> Beinhaltet bei routinemäßigen Laborkontrollen gemessene Veränderungen (siehe Text unten).



(9,3%) größer als unter Methotrexat-Monotherapie (6,2%) oder Olumiant-Monotherapie (4,4%). In den ersten zwei Behandlungswochen trat die Übelkeit am häufigsten auf.

#### Infektionen

In kontrollierten Studien betrug innerhalb der ersten 16 Wochen die Inzidenzrate aller Infektionen (basierend auf Patienten mit mindestens 1 Ereignis pro 100 Patientenjahre Exposition) 101 mit Olumiant verglichen mit 83 in der Placebogruppe. Die meisten Infektionen waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Innerhalb der ersten 16 Wochen wurden in Studien, die beide Dosierungen einschlossen, Infektionen bei 31,9% der Patienten in der 4 mg-Gruppe, bei 28,8% der Patienten in der 2 mg-Gruppe und bei 24,1% der Patienten in der Placebogruppe gemeldet. Die Melderaten für Olumiant im Vergleich zu Placebo bei infektionsbezogenen Nebenwirkungen betragen: Infektionen der oberen Atemwege (14,7% vs. 11,7%), Harnwegsinfektionen (3,4% vs. 2,7%), Gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), Herpes simplex (1,8% vs. 0,7%) und Herpes zoster (1,4% vs. 0,4%). Die Häufigkeit von Infektionen der oberen Atemwege war bei behandlungsnaiven Patienten im Zeitraum von bis zu 52 Wochen unter der kombinierten Behandlung mit Methotrexat und Olumiant (26,0%) größer als unter einer Behandlung mit Methotrexat-Monotherapie (22,9%) oder Olumiant-Monotherapie (22,0%). Die Rate schwerwiegender Infektionen mit Olumiant (1,1%) war ähnlich jener mit Placebo (1,2%). Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen mit Olumiant waren Herpes zoster und Phlegmone. Die Rate schwerwiegender Infektionen blieb auch unter Langzeitbehandlung stabil. Die Gesamtinzidenzrate für schwerwiegende Infektionen betrug im Rahmen des klinischen Studienprogramms 3,2 pro 100 Patientenjahre.

#### Erhöhung der Lebertransaminasen

In kontrollierten klinischen Studien wurden innerhalb der ersten 16 Wochen Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normalwertes (ULN) bei 1,4% bzw. 0,8% der Patienten mit Olumiant beobachtet, verglichen mit 1,0% bzw. 0,8% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die meisten Fälle einer Erhöhung der Lebertransaminasen waren asymptomatisch und vorübergehend.

Die Kombination von Olumiant mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln wie etwa Methotrexat führte bei behandlungsnaiven Patienten häufiger zu solchen Erhöhungen.

In einem Zeitraum von bis zu 52 Wochen war die Häufigkeit von ALT- sowie AST-Erhöhungen, die mindestens das 3-fache der Obergrenze des Normalwertes (ULN) betragen, unter einer Kombinationstherapie von Methotrexat mit Olumiant (7,5% und 3,8%) höher als unter einer Methotrexat-Monotherapie (2,9% und 0,5%) oder Olumiant-Monotherapie (1,9% und 1,3%).

Das Muster und die Inzidenz von Erhöhungen von ALT/AST blieben im Zeitverlauf stabil; dies gilt auch für die Verlängerungsstudie.

#### Erhöhungen der Lipidwerte

Die Behandlung mit Baricitinib war dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipidparameter verbunden, einschließlich Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin. Es gab keine Veränderung beim LDL/HDL-Verhältnis. Erhöhungen wurden nach 12 Wochen beobachtet und blieben danach stabil auf einem höheren Wert als dem Baseline-Wert, auch während der Verlängerungsstudie. In kontrollierten Studien wurden innerhalb der ersten 16 Wochen folgende Werte für Olumiant vs. Placebo beobachtet:

- erhöhtes Gesamtcholesterin  $\geq 5,17$  mmol/l: 49,1% vs. 15,8%
- erhöhte LDL-Cholesterinwerte  $\geq 3,36$  mmol/l: 33,6% vs. 10,3%
- erhöhte HDL-Cholesterinwerte  $\geq 1,55$  mmol/l: 42,7% vs. 13,8%
- erhöhte Triglyzeridwerte  $\geq 5,65$  mmol/l: 0,4% vs. 0,5%

In Studien mit beiden Dosierungen wurde eine Dosisabhängigkeit beobachtet: Erhöhte Gesamtcholesterinwerte von  $\geq 5,17$  mmol/l wurden bei 48,8%, 34,7% und 17,8% der Patienten in der 4 mg-, der 2 mg- und der Placebogruppe bis zu 16 Wochen beobachtet.

Die Erhöhungen des LDL-Cholesterins gingen unter einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Beginn der Behandlung zurück.

#### Kreatinphosphokinase (CPK)

In kontrollierten Studien kam es innerhalb der ersten 16 Wochen häufig zu CPK-Erhöhungen. Signifikante Erhöhungen (um mehr als das 5-fache der Obergrenze des Normalwertes (ULN)) traten bei 0,8% der mit Olumiant behandelten Patienten und bei 0,3% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Eine Dosisabhängigkeit mit CPK-Erhöhungen um mindestens das 5-fache der Obergrenze des Normalwertes (ULN) wurde bei 1,5%, 0,8% und 0,6% der Patienten in der 4 mg-, der 2 mg- und der Placebogruppe in Woche 16 beobachtet. Die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und erforderten kein Absetzen der Behandlung. In den klinischen Studien gab es keine bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse. Die CPK-Erhöhungen wurden in Woche 4 beobachtet und blieben danach auch in der Verlängerungsstudie stabil auf einem höheren Wert als dem Baseline-Wert.

#### Neutropenie

In kontrollierten Studien wurde innerhalb der ersten 16 Wochen bei 0,3% der mit Olumiant behandelten Patienten ein Rückgang der Neutrophilenzahlen auf unter  $1 \times 10^9$  Zellen/l gemessen, verglichen mit 0% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Neutrophilenzahl und dem Auftreten von schwerwiegenden Infektionen. Allerdings wurde in klinischen Studien die Behandlung im Falle einer  $ANC < 1 \times 10^9$  Zellen/l unterbrochen. Das Muster und die Inzidenz des Rückgangs der Neutrophilenzahlen blieben im Zeitverlauf auch in der Verlängerungsstudie stabil auf einem niedrigeren Wert als dem Baseline-Wert.

#### Thrombozytose

In kontrollierten Studien traten innerhalb der ersten 16 Wochen erhöhte Thrombozytenzahlen von über  $600 \times 10^9$  Zellen/l bei 2,0% der mit 4 mg Olumiant behandelten Patienten und bei 1,1% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den erhöhten Thrombozytenzahlen und unerwünschten Nebenwirkungen thrombotischer Natur beobachtet. Das Muster und die Inzidenz von Erhöhungen der Thrombozytenzahlen blieben im Zeitverlauf auch in der Verlängerungsstudie stabil auf einem höheren Wert als dem Baseline-Wert.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Einzeldosen von bis zu 40 mg und Mehrfachdosen von bis zu 20 mg täglich für 10 Tage wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Die pharmakokinetischen Daten für eine Einzeldosis von 40 mg bei gesunden Probanden zeigen, dass zu erwarten ist, dass mehr als 90% der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden eliminiert werden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, die Nebenwirkungen entwickeln, ist eine adäquate Behandlung einzuleiten.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA37

#### Wirkmechanismus

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase (JAK)1 und JAK2. In isolierten Enzym-Assays hemmte Baricitinib die Aktivität von JAK1, JAK2, Tyrosinkinase 2 und JAK3 mit  $IC_{50}$ -Werten von jeweils 5,9; 5,7; 53 bzw.  $> 400$  nM.

Januskinasen (JAKs) sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAKs Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise

hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STATs reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

**Hemmung der durch IL-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung**

Die Anwendung von Baricitinib führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der durch IL-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung im Vollblut gesunder Probanden, wobei die maximale Hemmung 2 Stunden nach der Verabreichung beobachtet wurde und sich die Werte nach 24 Stunden wieder auf Werte im Baseline-Bereich normalisiert hatten.

**Immunglobuline**

Die mittleren Serumwerte für IgG, IgM und IgA hatten sich innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Olumiant vermindert und blieben für mindestens 104 Wochen stabil auf einem niedrigeren Wert als dem Baseline-Wert. Bei den meisten Patienten blieben die Veränderungen bei den Immunglobulinen innerhalb des üblichen Referenzbereichs.

**Lymphozyten**

Die mittlere absolute Lymphozytenzahl erhöhte sich innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn mit Olumiant, ging bis Woche 24 wieder auf die Ausgangswerte zurück und blieb danach für mindestens 104 Wochen stabil. Bei den meisten Patienten blieben die Veränderungen der Lymphozytenzahl innerhalb des üblichen Referenzbereichs.

**C-reaktives Protein**

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde eine Reduktion von C-reaktivem Protein (CRP) bereits eine Woche nach Beginn der Behandlung mit Olumiant beobachtet. Diese hielt über die gesamte Behandlungsdauer an.

**Kreatinin**

Baricitinib induzierte nach zwei Behandlungswochen einen mittleren Anstieg des Serumkreatininlevels von 3,8 µmol/l verglichen mit Placebo, der dann bis zu 104 Behandlungswochen stabil blieb. Dies wird möglicherweise durch eine Inhibierung der Kreatininsekretion in den Nierentubuli verursacht. Infolgedessen könnte die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf dem Serumkreatinin etwas niedriger sein, ohne dass tatsächlich eine Minderung der Nierenfunktion besteht oder renale Nebenwirkungen eintreten.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Olumiant einmal täglich wurde in 4 randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis mit Diagnose gemäß der ACR/EULAR-Kriterien von 2010 untersucht (siehe Tabelle 3). Patienten über 18 Jahre konnten an den Studien teilnehmen, und das Vorliegen von mindestens 6 druckschmerzhaften und 6 geschwollenen Gelenken bei Studienbeginn war für eine Teilnahme erforderlich. Alle Patienten, die diese Studien abgeschlossen hatten, konnten an

einer Verlängerungsstudie mit bis zu 4 Jahren fortlaufender Behandlung teilnehmen.

Die Ergebnisse der RA-BEGIN-Studie bei MTX-naiven Patienten unterstützen die Anwendung von Olumiant bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf oder einer Unverträglichkeit gegen andere DMARDs (Abschnitt 4.1).

**Klinisches Ansprechen:**

In allen Studien hatten die Patienten, die 4 mg Olumiant einmal täglich erhielten, in Woche 12 statistisch signifikant höhere ACR20, ACR50 und ACR70-Ansprechraten als mit Placebo, MTX oder Adalimumab (siehe Tabelle 4 auf Seite 6). Die Wirksamkeit trat für alle Parameter rasch ein, wobei ein signifikant stärkeres Ansprechen bereits nach Woche 1 beobachtet wurde. Es wurde ein anhaltendes und dauerhaftes Ansprechen beobachtet, wobei die ACR20/50/70-Ansprechraten für mindestens 2 Jahre einschließlich der Verlängerungsstudie aufrechterhalten wurden.

Die Behandlung mit Olumiant 4 mg alleine oder in Kombination mit cDMARDs führte zu signifikanten Verbesserungen in allen einzelnen ACR-Komponenten, einschließlich der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, der Krankheitsaktivitätseinschätzung des Arztes und des Patienten, des HAQ-DI, der Schmerzbewertung und des CRP im Vergleich zu Placebo oder einer Monotherapie mit MTX. In der Studie RA-BEAM führte eine Behandlung mit Olumiant zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtbeurteilung

Tabelle 3. Zusammenfassung der klinischen Studien

Studientitel (Dauer)	Population (Zahl der randomisierten Patienten)	Therapiearme	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisparameter
RA-BEGIN (52 Wochen)	MTX-naiv <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 24</li> <li>• Körperliche Funktion (HAQ-DI)</li> <li>• Radiographische Progression (mTSS)</li> <li>• Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 Wochen)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg s. c. Q2W</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Alle Patienten mit MTX-Begleittherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12</li> <li>• Körperliche Funktion (HAQ-DI)</li> <li>• Radiographische Progression (mTSS)</li> <li>• Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)</li> <li>• Morgendliche Gelenksteifigkeit</li> </ul>
RA-BUILD (24 Wochen)	cDMARD-IR <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Mit cDMARD-Begleittherapie<sup>5</sup>, falls auf stabiler cDMARD-Therapie bei Studieneintritt</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12</li> <li>• Körperliche Funktion (HAQ-DI)</li> <li>• Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)</li> <li>• Radiographische Progression (mTSS)</li> <li>• Morgendliche Gelenksteifigkeit</li> </ul>
RA-BEACON (24 Wochen)	TNF-IR <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Mit cDMARD-Begleittherapie<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12</li> <li>• Körperliche Funktion (HAQ-DI)</li> <li>• Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)</li> </ul>

Abkürzungen: QD = einmal täglich; Q2W = einmal alle 2 Wochen; s. c. = subkutan; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score

<sup>1</sup> Patienten, die weniger als 3 Dosen Methotrexat (MTX) erhalten hatten; ohne Vorbehandlung mit anderen konventionellen oder biologischen DMARDs

<sup>2</sup> Patienten mit unzureichendem Ansprechen (IR) auf MTX (+/- andere cDMARDs); ohne Vorbehandlung mit Biologika

<sup>3</sup> Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegen mindestens einen cDMARD; ohne Vorbehandlung mit Biologika

<sup>4</sup> Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegen mindestens einen bDMARD; einschließlich mindestens eines TNF-Inhibitors

<sup>5</sup> Die am häufigsten gleichzeitig eingesetzten cDMARDs schlossen MTX, Hydrochloroquin, Leflunomid und Sulfasalazin ein.

Tabelle 4: Therapieansprechen, Remission und körperliche Funktionsfähigkeit

Studie	RA-BEGIN MTX-naive Patienten			RA-BEAM MTX-IR Patienten			RA-BUILD cDMARD-IR Patienten			RA-BEACON TNF-IR Patienten		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>ACR20:</b>												
Woche 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Woche 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Woche 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %†	62 %						
<b>ACR50:</b>												
Woche 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***†	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Woche 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Woche 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
<b>ACR70:</b>												
Woche 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Woche 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Woche 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
Woche 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***†	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Woche 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Woche 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
<b>DAS28-ESR ≤ 3,2:</b>												
Woche 12	15 %	21 %	34 %***	7 %	24 %***	21 %***	7 %	21 %***	22 %***	4 %	13 %**	12 %**
Woche 24	23 %	36 %**	39 %***	10 %	32 %***	34 %***	10 %	29 %***	32 %***	7 %	11 %	17 %**
Woche 52	27 %	36 %	45 %***		39 %	36 %						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
Woche 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Woche 24	11 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Woche 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
Woche 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Woche 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Woche 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
<b>HAQ-DI Minimale klinisch relevante Differenz (Reduktion des HAQ-DI Scores um ≥ 0,30):</b>												
Woche 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Woche 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Woche 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Anmerkung: Der Anteil der Responder bezieht sich zu jedem Zeitpunkt auf die Anzahl der ursprünglich behandlungsrandomisierten Patienten (N). Patienten, die abbrechen oder eine Rescue-Therapie erhielten, wurden ab dann den Non-Respondern zugeordnet.

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; IR: Inadequate Responders; MTX = Methotrexat; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 vs. Placebo (vs. MTX für Studie RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs. Adalimumab

lungen durch Arzt und Patient, des HAQ-DI, der Schmerzbewertung und des CRP in den Wochen 12, 24 und 52 im Vergleich zu Adalimumab.

In placebokontrollierten Studien, in denen Methotrexat nicht erforderlich war, erhielten 501 Patienten, die auf Baricitinib 2 mg oder 4 mg randomisiert waren, MTX als Begleittherapie und 303 erhielten andere konventionelle DMARDs als MTX (ungefähr die Hälfte mit und die Hälfte ohne MTX). Die häufigsten DMARD-Begleitmedikationen waren MTX (79 % der Patienten), Hydroxychloroquin (19 %), Leflunomid (11 %) und Sulfasalazin (9 %). In den Untergruppen, definiert nach der Art der DMARD-Begleitmedi-

kation, die gemeinsam mit Baricitinib angewendet wurde, konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet werden.

#### Remission und geringe Krankheitsaktivität

Ein statistisch signifikant größerer Anteil der mit Olumiant 4 mg behandelten Patienten erreichte im Vergleich zu jenen mit Placebo oder MTX eine Remission, definiert als SDAI ≤ 3,3 und CDAI ≤ 2,8, in den Wochen 12 und 24 (Tabelle 4).

In allen 4 Studien erreichte im Vergleich zu Placebo oder MTX ein signifikant höherer Prozentsatz der mit Olumiant 4 mg behandelten Patienten eine geringere Krankheits-

aktivität oder eine Remission (DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP ≤ 3,2 und DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP < 2,6) in den Wochen 12 und 24.

Höhere Remissionsraten im Vergleich zu Placebo wurden bereits ab Woche 4 beobachtet. Unter Berücksichtigung der Daten aus der Langzeit-Verlängerungsstudie wurden die Raten von Remission und geringer Krankheitsaktivität für mindestens 2 Jahre aufrechterhalten.

#### Radiographisches Ansprechen

Die Wirkung von Olumiant auf die Progression von strukturellen Gelenkschäden wurde in den Studien RA-BEGIN, RA-BEAM und RA-BUILD radiographisch untersucht und

anhand des modifizierten Total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosions-Score und dem Score für Gelenkspaltverengung, bewertet.

Die Behandlung mit Olumiant 4 mg führte zu einer statistisch signifikanten Hemmung der Progression von strukturellen Gelenkschäden (Tabelle 5). Analysen des Erosions-Scores und des Scores für eine Gelenkspaltverengung waren konsistent mit den Gesamtscores. Der Prozentsatz der Patienten ohne radiographische Progression (Veränderung im mTSS  $\leq 0$ ) war in den Wochen 24 und 52 mit Olumiant 4 mg signifikant höher als mit Placebo.

### Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Outcome-Parameter

Die Behandlung mit Olumiant 4 mg als Mono- oder Kombinationstherapie mit cDMARDs führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zu allen Vergleichspräparaten (Placebo, MTX, Adalimumab), gemessen mittels des HAQ-DI in den Wochen 12, 24 und 52. Der Anteil der Patienten, die eine signifikante klinische Verbesserung erreichten (HAQ-DI  $\geq 0,30$ ), war in Woche 12 mit Olumiant höher verglichen mit Placebo oder MTX (Tabelle 4). Verbesserungen wurden bereits nach Woche 1 beobachtet und konnten in den Studien RA-BEGIN und RA-BEAM bis zu 52 Wochen aufrechterhalten werden.

Die Behandlung mit Olumiant 4 mg als Mono- oder Kombinationstherapie mit cDMARDs führte zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzen im Vergleich zu allen Vergleichspräparaten (Placebo, MTX, Adalimumab), gemessen mittels einer visuellen Analogskala 0–100 nach 12 Wochen. Eine statistisch signifikante Schmerzreduktion wurde bereits in Woche 1 beobachtet und in den Studien RA-BEGIN und RA-BEAM konnte diese für bis zu 52 Wochen aufrechterhalten werden.

In den Studien RA-BEAM und RA-BUILD resultierte die Behandlung mit Olumiant 4 mg verglichen mit Placebo oder Adalimumab in einer signifikanten Verbesserung der mittleren Dauer und des Schweregrades der morgendlichen Gelenksteifigkeit, bewertet mittels elektronischer Patiententagebücher, die 12 Wochen lang geführt wurden.

In allen Studien berichteten mit Olumiant behandelte Patienten von Verbesserungen bei der Lebensqualität, gemessen anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score und bei Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Scores (FACIT-F).

### Olumiant 4 mg vs. 2 mg

Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen der 4 mg- und der 2 mg-Dosierung waren in der Population bDMARD-IR (RA-BEACON) am auffälligsten, in welcher statistisch signifikante Verbesserungen bei den ACR-Komponenten der Anzahl der geschwollenen Gelenke, der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke und bei ESR für Olumiant 4 mg im Vergleich zu Placebo in Woche 24 gezeigt werden konnten, nicht

Tabelle 5. Radiographische Veränderungen

Studie	RA-BEGIN MTX-naive Patienten			RA-BEAM MTX-IR Patienten			RA-BUILD cDMARD-IR Patienten		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
<b>Modifizierter Total Sharp Score, mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert:</b>									
Woche 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Woche 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Erosions-Score, mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert:</b>									
Woche 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Woche 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<b>Score für Gelenkspaltverengung, mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert:</b>									
Woche 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Woche 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Prozentsatz der Patienten ohne radiographische Progression<sup>b</sup>:</b>									
Woche 24	68 %	76 %	81%**	70 %	81%***	83%***	74 %	72 %	80 %
Woche 52	66 %	69 %	80%**	70 %	79%**	81%**			

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; IR: Inadequate Responders; MTX = Methotrexat; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

<sup>a</sup> Placeboraten in Woche 52 wurden mittels linearer Extrapolation abgeleitet

<sup>b</sup> Keine Progression, definiert als mTSS-Veränderung  $\leq 0$ .

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. Placebo (vs. MTX für Studie RA-BEGIN)

jedoch für Olumiant 2 mg im Vergleich zu Placebo. Zudem erfolgte in den beiden Studien RA-BEACON und RA-BUILD bei den Gruppen mit einer Dosis von 4 mg der Eintritt der Wirksamkeit am raschesten, und die Effektstärke war für die Dosis von 4 mg im Vergleich zu 2 mg generell größer.

In einer Verlängerungsstudie wurden Patienten aus den Studien RA-BEAM, RA-BUILD und RA-BEACON, die nach mindestens 15 Monaten Behandlung mit Olumiant 4 mg einmal täglich eine anhaltend niedrige Krankheitsaktivität oder Remission (CDAI  $\leq 10$ ) erreichten, im Verhältnis 1:1 und in doppelblinder Form für eine Fortsetzung der Behandlung mit 4 mg einmal täglich oder für eine reduzierte Dosis von 2 mg einmal täglich randomisiert.

Bei einem Großteil der Patienten blieb eine geringe Krankheitsaktivität oder Remission basierend auf dem CDAI-Score erhalten:

- In Woche 12: 234/251 (93%) mit fortgesetzter 4 mg-Dosierung vs. 207/251 (82%) mit auf 2 mg reduzierte Dosis ( $p \leq 0,001$ )
- In Woche 24: 163/191 (85%) mit fortgesetzter 4 mg-Dosierung vs. 144/189 (76%) mit auf 2 mg reduzierte Dosis ( $p \leq 0,05$ )
- In Woche 48: 57/73 (78%) mit fortgesetzter 4 mg-Dosierung vs. 51/86 (59%) mit auf 2 mg reduzierte Dosis ( $p \leq 0,05$ )

Ein Großteil der Patienten, die die geringe Krankheitsaktivität oder den Remissionsstatus nach der Dosisreduktion eingebüßt hatten, konnte die Kontrolle über den Krankheitsverlauf wiedererlangen, nachdem die Dosis wieder auf 4 mg angehoben wurde.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Olumiant eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatri-

schen Altersklassen bei chronischer idiopathischer Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach vorangegangener Einnahme von Baricitinib wurde ein dosisabhängiger Anstieg der systemischen Exposition im Rahmen der therapeutischen Dosierung beobachtet. Die Pharmakokinetik ist linear abhängig von der Zeit.

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Baricitinib rasch resorbiert, wobei die mediane Zeit bis zum mittleren höchsten Plasmaspiegel ( $t_{max}$ ) etwa eine Stunde (Bereich von 0,5–3,0 h) und die absolute Bioverfügbarkeit etwa 79% (CV [Variationskoeffizient] = 3,94%) beträgt. Eine Nahrungsaufnahme führte zu einer um bis zu 14% verringerten Exposition, einem Rückgang von  $C_{max}$  um bis zu 18% und verzögerte  $t_{max}$  um 0,5 Stunden. Eine Einnahme zusammen mit den Mahlzeiten war mit keiner klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition verbunden.

#### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen nach einer intravenösen Infusion betrug 76 Liter, was auf eine Verteilung von Baricitinib in das Gewebe hinweist. Baricitinib wird zu etwa 50% an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation

Die Metabolisierung von Baricitinib wird durch CYP3A4 vermittelt, wobei weniger als 10% der verabreichten Dosis eine Biotransformation durchlaufen. Im Plasma konnten keine Metaboliten quantifiziert werden. In einer klinischen pharmakologischen Studie wurde Baricitinib vorwiegend als unveränderter Wirkstoff über den Urin (69%) und die Faeces (15%) ausgeschie-



den. Nur vier unwesentliche oxidative Metaboliten wurden identifiziert (3 im Urin, 1 in den Faeces), was ungefähr 5 % bzw. 1 % der Dosis ausmacht. *In vitro* ist Baricitinib ein Substrat für CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP und MATE2-K und ein Inhibitor der Transporter OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BCRP, MATE1 sowie MATE2-K. Allerdings sind klinisch aussagekräftige Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate für diese Transporter sind, unwahrscheinlich, mit Ausnahme von OCT1-Substraten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Elimination

Die renale Elimination ist der wesentliche Clearance-Mechanismus für Baricitinib, mittels glomerulärer Filtration und aktiver Ausscheidung über OAT3, Pgp, BCRP und MATE2-K. In einer klinischen pharmakologischen Studie wurden etwa 75 % der verabreichten Dosis über den Urin eliminiert, während etwa 20 % der Dosis über die Faeces ausgeschieden wurden. Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) und die Halbwertszeit in Patienten mit rheumatoider Arthritis betragen 9,42 L/Std (CV = 34,3 %) und 12,5 Stunden (CV = 27,4 %). In Patienten mit rheumatoider Arthritis sind  $C_{max}$  und AUC im Steady State um jeweils das 1,4- bzw. 2,0-fache höher als bei Gesunden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es zeigte sich, dass die Nierenfunktion die Baricitinib-Exposition signifikant beeinflusst. Die mittleren Verhältnisse von AUC bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung zu Patienten mit normaler Nierenfunktion betragen 1,41 (90 % CI: 1,15–1,74) und 2,22 (90 % CI: 1,81–2,73). Die mittleren Verhältnisse von  $C_{max}$  bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung zu Patienten mit normaler Nierenfunktion betragen 1,16 (90 % CI: 0,92–1,45) und 1,46 (90 % CI: 1,17–1,83). Siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung gab es keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Baricitinib. Die Anwendung von Baricitinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurde nicht untersucht.

#### Ältere Patienten

Ein Alter von  $\geq 65$  Jahren oder  $\geq 75$  Jahren hat keinen Einfluss auf die Baricitinib-Exposition ( $C_{max}$  und AUC).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit, Wirksamkeit und die Pharmakokinetik von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Andere intrinsische Faktoren

Körpergewicht, Geschlecht, Rasse und ethnische Herkunft hatten keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Baricitinib. Die mittleren Effekte von intrinsischen Faktoren auf pharmakokinetische Parameter (AUC und  $C_{max}$ ) lagen generell im inter-individuellen pharmakokinetischen Schwankungsbereich. Es ist daher

aufgrund dieser Patientencharakteristika keine Dosisanpassung erforderlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Reduktion der Lymphozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie eine lymphoide Depletion von Organen/Geweben des Immunsystems wurden in Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet. Opportunistische Infektionen in Form von Demodikosen (Räude) wurden bei Hunden bei ungefähr der 7-fachen humantherapeutischen Exposition beobachtet. Abnahmen der roten Blutzellparameter wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden bei etwa der 6- bis 36-fachen humantherapeutischen Exposition beobachtet. Bei einigen Hunden wurde eine Degeneration der sternalen Wachstumsfuge beobachtet, in geringer Häufigkeit und auch bei den Kontrolltieren, aber mit einer dosisabhängigen Wirkung hinsichtlich des Schweregrades. Zurzeit ist nicht bekannt, ob dies klinisch relevant ist.

In reproduktionstoxikologischen Studien bei Ratten und Kaninchen zeigte sich, dass Baricitinib (bei Exposition von ungefähr der 10- bzw. der 39-fachen humantherapeutischen Exposition) das Wachstum/Gewicht der Föten reduziert und zu Skelettmissbildungen führt. Bei der zweifachen humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC wurden an den Föten keine Nebenwirkungen beobachtet.

In einer kombinierten Fertilitätsstudie an männlichen/weiblichen Ratten verminderte Baricitinib die Gesamtpaarungsleistung (verminderte Fertilitäts- und Konzeptionsindizes). Bei weiblichen Ratten zeigte sich eine verminderte Anzahl von Corpora lutea und Implantationsstellen, vermehrte Präimplantationsverluste und/oder schädliche Wirkungen auf das intrauterine Überleben der Embryos. Da weder auf die Spermatogenese (Bewertung mittels Histopathologie) noch auf die Samen/Spermien-Endpunkte bei männlichen Ratten Effekte festgestellt wurden, war die verminderte Gesamtpaarungsleistung wahrscheinlich die Folge der Effekte bei weiblichen Tieren.

Baricitinib wurde in der Milch von lactierenden Ratten festgestellt. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurden bei der 4- bzw. 21-fachen humantherapeutischen Exposition sowohl ein vermindertes Gewicht der Jungtiere als auch eine verringerte postnatale Überlebensrate beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Mannitol (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug

- Eisen(III)-oxid (E172)

- Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
- Macrogol
- Poly(vinylalkohol)
- Talkum
- Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polychlorotrifluorethylen//Aluminiumblisterpackungen in Umkartons mit 14, 28, 35, 56, 84 oder 98 Filmtabletten.

Polyvinylchlorid/Aluminium/orientiertes Polyamid//Aluminiumperforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 28 × 1 oder 84 × 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

#### Olumiant 2 mg Filmtabletten

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 Filmtabletten

EU/1/16/1170/009  
EU/1/16/1170/010  
EU/1/16/1170/011  
EU/1/16/1170/012  
EU/1/16/1170/013  
EU/1/16/1170/014  
EU/1/16/1170/015  
EU/1/16/1170/016

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
13. Februar 2017

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2017



Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

## 12. PACKUNGSGRÖSSEN

Olumiant 2 mg  
28 und 98 Tabletten

Olumiant 4 mg  
28 und 98 Tabletten

## 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH  
Werner-Reimers-Straße 2-4  
D-61352 Bad Homburg  
Tel.: +49-(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt