

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 x 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

Rheumatoide Arthritis

Baricitinib wird angewendet 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. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen).

Atopische Dermatitis

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Alopecia areata

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von schwerer Alopecia areata bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die dieses Arzneimittel angezeigt ist, Erfahrung hat.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis für Baricitinib 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 infrage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Atopische Dermatitis

Die empfohlene Dosis für Baricitinib 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. Für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, sollte eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Baricitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Die Wirksamkeit von Baricitinib kann bei gleichzeitiger Gabe von topischen Kortikosteroiden verbessert werden (siehe Abschnitt 5.1). Topische Calcineurin-Inhibitoren können angewendet werden, sollten aber auf empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, bei denen nach 8 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Alopecia areata

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich kann beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren und 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 infrage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Sobald ein stabiles Ansprechen erreicht ist, wird eine Fortsetzung der Behandlung für mindestens mehrere Monate empfohlen, um einen Rückfall zu vermeiden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung ist in regelmäßigen Abständen auf individueller Basis neu zu bewerten.

Bei Patienten, bei denen nach 36 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Behandlungsbeginn

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1×10^9 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).

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).

Besondere Patientengruppen

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 Baricitinib 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 Baricitinib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib 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.

Baricitinib 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). In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis 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 Behandlung mit Baricitinib sorgfältig abgewogen werden (siehe

Abschnitt 4.2). Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Behandlung darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

Tuberkulose

Die Patienten sollten vor Beginn einer Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. Baricitinib sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB ist vor der Einleitung der Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Betracht 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 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). In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis wurde bei Patienten ab 65 Jahren, die vorher bereits sowohl mit biologischen als auch mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) behandelt wurden, Herpes zoster häufiger berichtet. Falls ein Patient Herpes zoster entwickelt, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn einer Therapie mit Baricitinib sollte ein Screening auf eine Virushepatitis 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 bei Patienten unter Behandlung mit Baricitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Baricitinib nicht empfohlen. Vor Beginn der Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.

Lipide

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Baricitinib behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen des Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterins gingen mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn zurück. Die Lipidparameter

sollten etwa 12 Wochen nach Beginn der Therapie überprüft werden, und die Patienten danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

Dosisabhängige Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) wurden bei mit Baricitinib behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Erhöhungen von ALT und AST auf mindestens das 5- bis 10-fache der Obergrenze der Normalwerte (ULN) wurden in den klinischen Studien berichtet. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis führte eine Kombination mit Methotrexat im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie häufiger zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen (siehe Abschnitt 4.8).

Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist die Behandlung 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.

Venöse Thromboembolien

Bei Patienten, die Baricitinib erhielten, wurden Fälle von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Baricitinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE wie höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die z. B. im Rahmen einer Operation immobilisiert werden, mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens klinischer Merkmale von TVT/LE sollte die Behandlung abgesetzt werden. Die Patienten sollten umgehend diagnostiziert und anschließend mit einer geeigneten Therapie behandelt werden.

Laborkontrollen

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 1×10^9 Zellen/l beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald ANC wieder über diesem Wert liegt.	Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung

Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ALC weniger als $0,5 \times 10^9$ 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.	

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen Januskinase(JAK)-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann.

Für rheumatoide Arthritis 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).

Für atopische Dermatitis und Alopecia areata wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit

Seit Markteinführung wurden Fälle von Überempfindlichkeit in Zusammenhang mit der Anwendung von Baricitinib berichtet. Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Behandlung sofort abzusetzen.

Divertikulitis

In klinischen Studien und aus verschiedenen Datenquellen nach der Markteinführung wurden Fälle von Divertikulitis und gastrointestinaler Perforation berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Baricitinib sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Divertikelerkrankung und insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig dauerhaft mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit einem erhöhten Divertikulitisrisiko assoziiert sind: Nichtsteroidale Entzündungshemmer, Kortikosteroide und Opioide. Patienten mit neu aufgetretenen abdominalen Beschwerden und Symptomen sind unverzüglich zu untersuchen, um eine Divertikulitis oder gastrointestinale Perforation frühzeitig zu erkennen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen JAK-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Für rheumatoide Arthritis war die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) in klinischen Studien begrenzt und das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts kann nicht ausgeschlossen werden. Für atopische Dermatitis und Alopecia areata wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen (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 $AUC_{(0-\infty)}$ um etwa das 2-fache ohne Veränderung der t_{max} oder der C_{max} 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.

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 ist Baricitinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von OAT1, OAT2, OAT3, dem Organischen Kationen-Transporter (OCT)2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 und MATE2-K. Baricitinib könnte ein klinisch relevanter Inhibitor von OCT1 sein, 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 Dosen die Knochenentwicklung *in utero* beeinträchtigen könnte.

Baricitinib ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Patientin während der Anwendung von Baricitinib 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 Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Baricitinib 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 Wirkungen mit Baricitinib sind erhöhtes LDL-Cholesterin (26,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (16,9 %), Kopfschmerzen (5,2 %), Herpes

simplex (3,2 %) und Harnwegsinfektionen (2,9 %). Schwerwiegende Pneumonie und schwerwiegender Herpes zoster traten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gelegentlich auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Geschätzte Häufigkeit: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Die Häufigkeiten in Tabelle 2 basieren, sofern nicht anders angegeben, auf integrierten Daten aus klinischen Studien und/oder aus Daten nach der Markteinführung der Indikationen rheumatoide Arthritis, atopische Dermatitis und Alopecia areata; bemerkenswerte Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den Indikationen sind in den Fußnoten unterhalb der Tabelle angegeben.

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenteritis Harnwegsinfektionen Pneumonie ^d Follikulitis ^g	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytose > 600 x 10 ⁹ Zellen/l ^{a, d}	Neutropenie < 1 x 10 ⁹ Zellen/l ^a
Erkrankungen des Immunsystems			Schwellung des Gesichts, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypercholesterinämie ^a		Hypertriglyzeridämie ^a
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Gefäß- erkrankungen			Tiefe Venenthrombose ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie ^f
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Übelkeit ^d Bauchschmerzen ^d	Divertikulitis
Leber- und Gallen- erkrankungen		Erhöhte Alanin- Aminotransferase (ALT) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, d}	Erhöhte Aspartat- Aminotransferase (AST) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, c}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Ausschlag Akne ^c	
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinphosphokinase > 5 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, c}	Gewichtszunahme

^a Beinhaltet bei routinemäßigen Laborkontrollen gemessene Veränderungen (siehe Text unten).

- ^b Die Häufigkeit von Herpes zoster und tiefer Venenthrombose basiert auf klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis.
- ^c In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis war die Häufigkeit von Akne und erhöhter Kreatinphosphokinase > 5 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) gelegentlich.
- ^d In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis war die Häufigkeit von Übelkeit und erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) gelegentlich. In klinischen Studien zu Alopecia areata traten Bauchschmerzen gelegentlich auf. In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis und Alopecia areata traten Pneumonie und Thrombozytose > 600×10^9 Zellen/l gelegentlich auf.
- ^e In klinischen Studien zu Alopecia areata war die Häufigkeit von AST ≥ 3 x ULN häufig.
- ^f Die Häufigkeit von Lungenembolien basiert auf klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis und atopischer Dermatitis.
- ^g Follikulitis wurde in klinischen Studien zu Alopecia areata beobachtet. Sie war meist mit dem Nachwachsen der Haare assoziiert und in der Kopfhautregion lokalisiert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis war bei den behandlungsnaiven Patienten während eines Zeitraums von 52 Wochen die Häufigkeit von Übelkeit unter der Kombination von Methotrexat und Baricitinib (9,3 %) größer als unter Methotrexat-Monotherapie (6,2 %) oder Baricitinib-Monotherapie (4,4 %). Basierend auf den integrierten Daten aus klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata trat die Übelkeit in den ersten zwei Behandlungswochen am häufigsten auf.

Fälle von Bauchschmerzen waren meist leicht, vorübergehend, wurden nicht mit infektiösen oder entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in Zusammenhang gebracht und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung.

Infektionen

Basierend auf den integrierten Daten aus klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata, waren die Infektionen meist von leichtem bis mäßigem Schweregrad. In Studien, die beide Dosierungen einschlossen, wurden Infektionen bei 31,0 %, 25,7 % und 26,7 % der Patienten in der 4 mg, 2 mg bzw. der Placebo-Gruppe berichtet. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis traten Infektionen unter einer Kombination mit Methotrexat im Vergleich zur Baricitinib-Monotherapie häufiger auf. Herpes zoster trat bei rheumatoider Arthritis häufig, bei atopischer Dermatitis sehr selten, und bei Alopecia areata gelegentlich auf. In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis traten unter einer Behandlung mit Baricitinib weniger Hautinfektionen auf, die eine antibiotische Behandlung benötigen, als mit Placebo.

Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen unter Baricitinib war ähnlich zu Placebo. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen blieb unter Langzeitbehandlung stabil. Die Gesamtinzidenzrate schwerwiegender Infektionen betrug im Rahmen des klinischen Studienprogramms 3,2 pro 100 Patientenjahre bei rheumatoider Arthritis, 2,1 bei atopischer Dermatitis und 0,8 bei Alopecia areata. Schwerwiegende Pneumonie und schwerwiegender Herpes zoster traten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gelegentlich auf.

Erhöhung der Lebertransaminasen

In Studien mit einer Dauer über 16 Wochen hinaus wurden dosisabhängige Erhöhungen von ALT und AST berichtet. Erhöhungen der mittleren ALT/AST-Werte blieben im Zeitverlauf stabil. Die meisten Fälle einer Erhöhung der Lebertransaminasen $\geq 3 \times$ ULN waren asymptomatisch und vorübergehend.

Die Kombination von Baricitinib mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln wie Methotrexat führte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger zu solchen Erhöhungen.

Erhöhungen der Lipidwerte

Basierend auf den integrierten Daten aus klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata war die Behandlung mit Baricitinib dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipidparameter verbunden, einschließlich Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin. Es gab keine Veränderung beim LDL/HDL-Quotienten. Erhöhungen wurden nach 12 Wochen beobachtet und blieben danach stabil auf einem höheren Wert als dem Ausgangswert, auch während der Verlängerungsstudie zu rheumatoider Arthritis. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Alopecia areata stiegen das mittlere Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin bis Woche 52 an. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis war die Behandlung mit Baricitinib mit einem dosisabhängigen Anstieg der Triglyceride verbunden. In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis und Alopecia areata wurde kein Anstieg der Triglyceridwerte beobachtet.

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

Kreatinphosphokinase (CPK)

Die Behandlung mit Baricitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der CPK-Werte verbunden. Der mittlere CPK-Wert war in Woche 4 erhöht und blieb danach auf einem höheren Wert als dem Ausgangswert. Indikationsübergreifend waren die CPK-Erhöhungen $> 5 \times$ ULN in den meisten Fällen vorübergehend und erforderten kein Absetzen der Behandlung.

In den klinischen Studien gab es keine bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse.

Neutropenie

Die mittleren Neutrophilenzahlen nahmen in Woche 4 ab und blieben im Zeitverlauf stabil auf einem niedrigeren Wert als dem Ausgangswert. Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Neutropenie und dem Auftreten von schwerwiegenden Infektionen. Allerdings wurde in klinischen Studien die Behandlung im Falle einer $ANC < 1 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen.

Thrombozytose

Dosisabhängige Erhöhungen der mittleren Thrombozytenzahlen wurden beobachtet und blieben im Zeitverlauf stabil auf einem höheren Wert als dem Ausgangswert.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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. 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: Immunsuppressiva, 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 IC₅₀-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 vermindert und blieben für mindestens 104 Wochen stabil auf einem niedrigeren Wert als dem Ausgangswert. 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, 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 Behandlungsbeginn beobachtet. Diese hielt über die gesamte Behandlungsdauer an.

Kreatinin

In klinischen Studien induzierte Baricitinib nach zwei Behandlungswochen einen mittleren Anstieg des Serumkreatininlevels von 3,8 µmol/l, der dann stabil blieb. Dies wird möglicherweise durch eine Inhibierung der Kreatininsekretion in den Nierentubuli verursacht. Infolgedessen könnte die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) basierend auf dem Serumkreatinin etwas niedriger sein, ohne dass tatsächlich eine Minderung der Nierenfunktion besteht oder renale Nebenwirkungen eintreten. Bei Alopecia areata stieg der mittlere Serumkreatinin-Wert bis Woche 52 weiter an. Bei atopischer Dermatitis und Alopecia areata wurde Baricitinib in Zusammenhang mit einer Reduktion von Cystatin C (auch zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate verwendet) in Woche 4 gebracht, wobei danach keine weitere Reduktion zu verzeichnen war.

In-vitro-Hautmodelle

In einem mit pro-inflammatorischen Cytokinen (d. h. IL-4, IL-13, IL-31) behandelten *in-vitro* humanen Hautmodell reduzierte Baricitinib die Expression von pSTAT3 in epidermalen Keratinozyten und erhöhte die Expression von Filaggrin, einem Protein, das in der Hautbarrierefunktion und der Pathogenese von atopischer Dermatitis eine Rolle spielt.

Impfstudien

Die Wirkung von Baricitinib auf die humorale Immunantwort auf Totimpfstoffe wurde bei 106 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter stabiler Therapie mit Baricitinib 2 bzw. 4 mg, die eine inaktivierte Pneumokokken- oder Tetanus-Impfung verabreicht bekamen, untersucht. Die Mehrheit dieser Patienten (n = 94) erhielt gleichzeitig Methotrexat. Die Pneumokokken-Impfung führte für die Gesamtpopulation zu einer zufriedenstellenden IgG-Immunantwort bei 68 % der Patienten (95 % KI: 58,4 %, 76,2 %). Bei 43,1 % (95 % KI: 34 %, 52,8 %) der Patienten wurde eine zufriedenstellende IgG-Immunantwort auf die Tetanus-Impfung erreicht.

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib einmal täglich wurden in 4 randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis mit Diagnose gemäß der ACR/EULAR-Kriterien von 2010 untersucht (Tabelle 3). 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.

Tabelle 3. Zusammenfassung der klinischen Studien

Studientitel (Dauer)	Population (Zahl der randomisierten Patienten)	Therapiearme	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisparameter
RA-BEGIN (52 Wochen)	MTX-naïv ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none">• Baricitinib 4 mg QD• Baricitinib 4 mg QD + MTX• MTX	<ul style="list-style-type: none">• Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 24• Körperliche Funktion (HAQ-DI)• Radiologische Progression (mTSS)

			<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)
RA-BEAM (52 Wochen)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg s.c. Q2W • Placebo <p>Alle Patienten mit MTX-Begleittherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 • Körperliche Funktion (HAQ-DI) • Radiologische Progression (mTSS) • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI) • Morgendliche Gelenksteifigkeit
RA-BUILD (24 Wochen)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>Mit cDMARD-Begleittherapie⁵, falls auf stabiler cDMARD-Therapie bei Studieneintritt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 • Körperliche Funktion (HAQ-DI) • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI) • Radiologische Progression (mTSS) • Morgendliche Gelenksteifigkeit
RA-BEACON (24 Wochen)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>Mit cDMARD-Begleittherapie⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 • Körperliche Funktion (HAQ-DI) • Geringe Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)

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

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

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

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

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

⁵ Die am häufigsten gleichzeitig eingesetzten cDMARDs schlossen MTX, Hydroxychloroquin, Leflunomid und Sulfasalazin ein.

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten die Patienten, die 4 mg Baricitinib einmal täglich erhielten, in Woche 12 statistisch signifikant höhere ACR20, ACR50 und ACR70-Ansprechraten als mit Placebo, MTX oder Adalimumab (Tabelle 4). 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 Baricitinib 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, MTX oder Adalimumab.

In den Untergruppen, definiert nach der Art der DMARD-Begleitmedikation, 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 Baricitinib 4 mg behandelten Patienten erreichte im Vergleich zu jenen mit Placebo oder MTX eine Remission (SDAI \leq 3,3 und CDAI \leq 2,8) oder eine geringe Krankheitsaktivität oder eine Remission (DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP \leq 3,2 und DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP $<$ 2,6) in den Wochen 12 und 24 (Tabelle 4).

Höhere Remissionsraten im Vergleich zu Placebo wurden bereits ab Woche 4 beobachtet. Die Raten von Remission und geringer Krankheitsaktivität wurden für mindestens 2 Jahre aufrechterhalten.

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	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
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 %						
ACR50:												
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 %						
ACR70:												
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 %						
DAS28-hsCRP \leq 3,2:												
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 %						
SDAI \leq 3,3:												
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 %						
CDAI \leq 2,8:												
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 %						
HAQ-DI Minimale klinisch relevante Differenz (Reduktion des HAQ-DI Scores um \geq 0,30):												
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 abbrachen oder eine Rescue-Therapie erhielten, wurden ab dann den Non-Respondern zugeordnet.

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; BARI = Baricitinib; MTX = Methotrexat; PBO = Placebo

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

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vs. Adalimumab

Radiologisches Ansprechen

Die Wirkung von Baricitinib auf die Progression von strukturellen Gelenkschäden wurde in den Studien RA-BEGIN, RA-BEAM und RA-BUILD radiologisch untersucht und anhand des modifizierten Total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosions-Score und dem Score für Gelenksspaltverengung, bewertet.

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

Tabelle 5. Radiologische Veränderungen

Studie	RA-BEGIN MTX-naive Patienten			RA-BEAM MTX-IR Patienten			RA-BUILD cDMARD-IR Patienten		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modifizierter Total Sharp Score, mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert:									
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***			
Prozentsatz der Patienten ohne radiologische Progression^b:									
Woche 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Woche 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; BARI = Baricitinib; MTX = Methotrexat; PBO = Placebo

^a Placeboraten in Woche 52 wurden mittels linearer Extrapolation abgeleitet

^b Keine Progression, definiert als mTSS-Veränderung ≤ 0 .

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

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Outcome-Parameter

Die Behandlung mit Baricitinib 4 mg als Mono- oder Kombinationstherapie mit cDMARDs führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) und Schmerzen (visuelle Analogskala 0-100) im Vergleich zu allen Vergleichspräparaten (Placebo, MTX, Adalimumab). Verbesserungen wurden bereits nach Woche 1 beobachtet und konnten in den Studien RA-BEGIN und RA-BEAM bis zu 52 Wochen aufrechterhalten werden.

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

In allen Studien berichteten mit Baricitinib 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).

Baricitinib 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 Baricitinib 4 mg im Vergleich zu Placebo in Woche 24 gezeigt werden konnten, nicht jedoch für Baricitinib 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 Baricitinib 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.

Atopische Dermatitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib als Monotherapie oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (TCS) wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studien (BREEZE-AD1, -AD2 und -AD7) über 16 Wochen untersucht. Die Studien schlossen 1.568 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein. Diese wurde definiert als ein Wert ≥ 3 gemäß IGA (Investigator's Global Assessment), ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (Eczema Area and Severity Index) und eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) ≥ 10 %. Geeignete Patienten waren über 18 Jahre alt und wiesen zuvor ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber topischer Medikation auf. Patienten konnten eine Rescue-Therapie erhalten (die eine topische oder systemische Therapie beinhaltete), woraufhin diese Patienten im Rahmen der jeweiligen Studien den Non-Respondern zugeordnet wurden. Zum Beginn der Studie BREEZE-AD7 erhielten alle Patienten eine Begleittherapie mit topischen Kortikosteroiden und durften topische Calcineurin-Inhibitoren anwenden. Alle Patienten, die diese Studien abgeschlossen hatten, konnten an einer Verlängerungsstudie (BREEZE AD-3) mit bis zu 2 Jahren fortlaufender Behandlung teilnehmen.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie BREEZE-AD4 wurde die Wirksamkeit von Baricitinib in Kombination mit topischen Kortikosteroiden über 52 Wochen bei 463 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die ein Versagen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine orale Ciclosporin-Behandlung aufwiesen, untersucht.

Patientencharakteristika bei Baseline

In den placebokontrollierten Phase III Studien (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 und -AD4) waren behandlungsgruppenübergreifend 37 % der Studienteilnehmer weiblich, 64 % Kaukasier, 31 % Asiaten, 0,6 % dunkelhäutig und das mittlere Alter lag bei 35,6 Jahren. In diesen Studien hatten 42 %

bis 51 % der Patienten einen IGA-Ausgangswert von 4 (schwere atopische Dermatitis) und 54 % bis 79 % der Patienten hatten bereits eine systemische Behandlung ihrer atopischen Dermatitis erhalten. Zum Studienbeginn betrug der mittlere EASI-Wert zwischen 29,6 und 33,5, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) zwischen 6,5 und 7,1, der mittlere Dermatology Life Quality Index (DLQI) zwischen 13,6 und 14,9 und der mittlere Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Gesamtwert zwischen 10,9 und 12,1.

Klinisches Ansprechen

16-wöchige Monotherapie (BREEZE-AD1, -AD2) und TCS Kombination (BREEZE-AD7) Studien

Ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die auf Baricitinib 4 mg randomisiert wurden, erreichte ein IGA-Ansprechen von 0 oder 1 (primärer Endpunkt), ein EASI-75-Ansprechen, oder eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Pruritus NRS im Vergleich zu Placebo in Woche 16 (Tabelle 6). Abbildung 1 zeigt die mittlere prozentuale Veränderung der EASI-Werte vom Ausgangswert bis Woche 16.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die auf Baricitinib 4 mg randomisiert wurden, eine ≥ 4 Punkte Verbesserung auf der Pruritus NRS (innerhalb der ersten Behandlungswoche für BREEZE-AD1 und -AD2, und bereits in Woche 2 für BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Schweregrad der Erkrankung und Vortherapie, einschließlich Immunsuppressiva) waren mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation konsistent.

Tabelle 6. Wirksamkeit von Baricitinib in Woche 16 (FAS^a)

Studie	Monotherapie						TCS-Kombination		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlungsgruppe	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 oder 1, %-Responder ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, %-Responder ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Pruritus NRS (≥ 4 -Punkt Verbesserung), %-Responder ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.

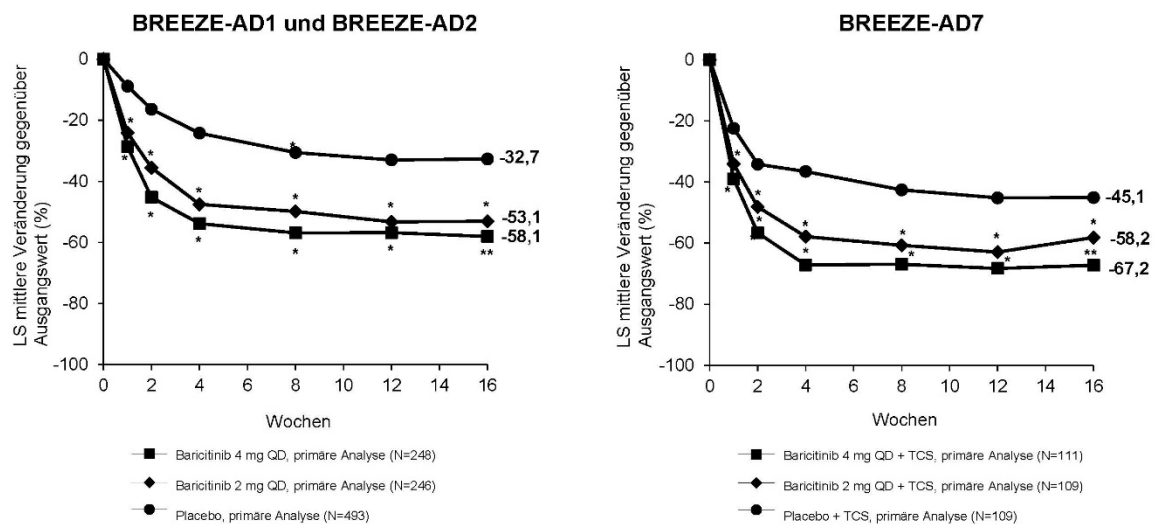
^a Der Gesamtanalyse-Datensatz FAS (Full Analysis Set) umfasst alle randomisierten Patienten.

^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) und einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

^c Non-Responder Imputation: Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden den Non-Respondern zugeordnet.

^d Ergebnisse zeigen die Untergruppe von Patienten, die sich zur Beurteilung eigneten (Patienten mit Pruritus NRS Ausgangswert ≥ 4).

Abbildung 1. Mittlere prozentuale EASI-Verbesserung gegenüber Ausgangswert (FAS)^a



LS = Methode der kleinsten Quadrate, * Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.
^a Der Gesamtanalyse-Datensatz (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten. Daten, die nach Rescue-Therapie oder nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels gesammelt wurden, wurden als fehlend eingestuft. LS-Mittelwerte stammen von gemischtem Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures (MMRM))-Analysen.

Aufrechterhalten des Ansprechens

Um das Aufrechterhalten des Ansprechens zu bewerten, konnten 1.373 Studienteilnehmer, die in den BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) und BREEZE-AD7 (N = 292) Studien 16 Wochen mit Baricitinib behandelt wurden, an der Verlängerungsstudie BREEZE-AD3 teilnehmen. Es liegen Daten von bis zu 68 Wochen kumulativer Behandlung für Patienten von BREEZE-AD1 und BREEZE-AD2 und bis zu 32 Wochen für Patienten von BREEZE-AD7 vor. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei Patienten mit einem Ansprechen (IGA 0, 1 oder 2) nach Behandlungsbeginn mit Baricitinib beobachtet.

Lebensqualität / Patienten-berichtete Endpunkte bei atopischer Dermatitis

Im Vergleich zu Placebo verbesserte Baricitinib 4 mg sowohl in beiden Monotherapie-Studien (BREEZE-AD1 und BREEZE-AD2) als auch in der Kombinationsstudie mit TCS (BREEZE-AD 7) in Woche 16 die von Patienten-berichteten Endpunkte einschließlich Pruritus NRS, Schlaf (ADSS), Hautschmerzen (Hautschmerz NRS), Lebensqualität (DLQI) und Symptomen von Angst und Depression (HADS), welche für Mehrfachtestung nicht adjustiert wurden, in Woche 16 signifikant (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Lebensqualität/Patienten-berichtete Endpunkte von Baricitinib Monotherapie und Baricitinib in Kombination mit TCS in Woche 16 (FAS)^a

Studie	Monotherapie						TCS-Kombination		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlungsgruppe	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Item 2 ≥ 2-Punkt- Verbesserung, % Responder ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Veränderung des Hautschmerz NRS, Mittelwert (SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Veränderung des DLQI, Mittelwert (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Veränderung des HADS, Mittelwert (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.

^a Der Gesamtanalyse-Datensatz (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten.

^b Dargestellte Ergebnisse sind mittlere LS-Veränderungen gegenüber Ausgangswert (SE). Daten, die nach Rescue-Therapie oder nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels gesammelt wurden, wurden als fehlend eingestuft. LS-Mittelwerte stammen von MMRM-Analysen.

^c ADSS Item 2: Anzahl an nächtlichem Aufwachen wegen Pruritus.

^d Non-Responder-Imputation: Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden den Non-Respondern zugeordnet. Ergebnisse zeigen die Untergruppe von Patienten, die sich zur Beurteilung eigneten (Patienten mit ADSS Item 2 ≥ 2 zum Ausgangswert).

Klinisches Ansprechen bei Patienten, die Erfahrung mit oder eine Kontraindikation gegen eine Ciclosporin-Behandlung hatten (BREEZE-AD4 Studie)

Insgesamt waren 463 Patienten eingeschlossen, die ein Versagen (N = 173), eine Unverträglichkeit (N = 75) oder eine Kontraindikation (N = 126) gegen eine orale Ciclosporin-Behandlung aufwiesen. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die ein EASI-75-Ansprechen in Woche 16 erreichten. Der primäre Endpunkt und einige der wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 16 sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8. Wirksamkeit von Baricitinib in Kombination mit TCS^a in Woche 16 in der BREEZE-AD4 Studie (FAS)^b

Studie	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, %-Responder ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 oder 1, %-Responder ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*

Pruritus NRS (\geq 4-Punkt Verbesserung), %-Responder ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
DLQI, mittlere Veränderung (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* Statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ** Statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.

^a Alle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit topischen Kortikosteroiden, auch topische Calcineurin-Inhibitoren waren erlaubt.

^b Der Gesamtanalyse-Datensatz (FAS) umfasst alle randomisierten Patienten.

^c Non-Responder Imputation: Patienten, die Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden den Non-Respondern zugeordnet.

^d Daten, die nach Rescue-Therapie oder nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels gesammelt wurden, wurden als fehlend eingestuft. LS-Mittelwerte stammen von MMRM-Analysen.

^e Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) und mit einer Reduktion \geq 2 Punkte auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

^f Ergebnisse zeigen die Untergruppe von Patienten, die sich zur Beurteilung eigneten (Patienten mit Pruritus NRS Ausgangswert \geq 4).

Alopecia areata

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib einmal täglich wurden in einer adaptiven Phase-II/III-Studie (BRAVE-AA1) und einer Phase-III-Studie (BRAVE-AA2) untersucht. Der Phase-III-Teil der BRAVE-AA1-Studie und die Phase-III-BRAVE-AA2-Studie waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 36-wöchige Studien mit Verlängerungsphasen von bis zu 200 Wochen. In beiden Phase-III-Studien wurden die Patienten auf Placebo, 2 mg oder 4 mg Baricitinib im Verhältnis 2:2:3 randomisiert. In die Studien eingeschlossene Patienten waren Männer zwischen 18 und 60 Jahren und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren mit einer aktuellen Episode von mehr als 6 Monaten schwerer Alopecia areata (Haarausfall \geq 50 % der Kopfhaut). Patienten mit einer aktuellen Episode von mehr als 8 Jahren Dauer wurden nicht eingeschlossen, es sei denn es wurden in den letzten 8 Jahren Episoden erneuten Haarwachstums auf den betroffenen Bereichen der Kopfhaut beobachtet. Die einzigen zulässigen Begleittherapien zur Behandlung der Alopecia areata waren Finasterid (oder andere 5-Alpha-Reduktase-Hemmer), Minoxidil zur oralen bzw. topischen Anwendung und Bimatoprost-Augenlösung für Wimpern, unter der Bedingung einer stabilen Dosis bei Studienbeginn.

Beide Studien bewerteten als primären Endpunkt den Anteil der Patienten, die in Woche 36 einen SALT (Severity of Alopecia Tool)-Score von \leq 20 (mindestens 80 % der Kopfhaut mit Haaren bedeckt) erreichten. Zusätzlich wurde in beiden Studien eine klinische Beurteilung des Augenbrauen- und Wimpernverlusts anhand einer 4-Punkte Skala vorgenommen (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Patientencharakteristika bei Baseline

Der Phase-III-Teil der BRAVE-AA1-Studie und die Phase-III-BRAVE-AA2-Studie umfassten 1.200 erwachsene Patienten. Über alle Behandlungsgruppen hinweg betrug das Durchschnittsalter 37,5 Jahre und 61 % der Patienten waren weiblich. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer seit Beginn der Alopecia areata und die durchschnittliche Dauer der aktuellen Haarausfallepisode betragen 12,2 bzw. 3,9 Jahre. Der studienübergreifende Median des SALT-Scores betrug 96 (entspricht 96 % Haarausfall der Kopfhaut) und bei ungefähr 44 % der Patienten wurde Alopecia universalis berichtet. Studienübergreifend hatten bei Baseline 69 % der Patienten signifikanten oder vollständigen Verlust der Augenbrauen und 58 % hatten signifikanten oder vollständigen Verlust der Wimpern, gemessen anhand der ClinRO-Skalen für Augenbrauen und Wimpern, mit Scores von 2

bzw. 3. Vor Studieneintritt hatten ungefähr 90 % der Patienten zumindest eine Behandlung für Alopecia areata erhalten und bei 50 % wurde zumindest ein systemisches Immunsuppressivum angewendet. Die Anwendung zugelassener Begleittherapien zur Behandlung der Alopecia areata wurde während der Studien nur von 4,3 % der Patienten angegeben.

Klinisches Ansprechen

In beiden Studien erreichte im Vergleich zu Placebo ein signifikant größerer Anteil der Patienten, die auf Baricitinib 4 mg einmal täglich randomisiert wurden, einen SALT-Score von ≤ 20 in Woche 36, beginnend bereits in Woche 8 in Studie BRAVE-AA1 und Woche 12 in Studie BRAVE-AA2. Bei den meisten sekundären Endpunkten wurde eine konsistente Wirksamkeit beobachtet (Tabelle 9). Abbildung 2 zeigt den Anteil der Patienten, die bis Woche 36 einen SALT-Score von ≤ 20 erreichten.

Die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Geschlecht, Alter, Gewicht, eGFR, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Schweregrad der Erkrankung, Dauer der aktuellen Alopecia areata-Episode) waren mit den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation in Woche 36 konsistent.

Tabelle 9. Wirksamkeit von Baricitinib bis Woche 36 für gepoolte Studien (gepoolte Wirksamkeitspopulation^a in Woche 36)

	BRAVE-AA1 (Phase III-Teil einer Phase II/III-Studie) und BRAVE-AA2 (Phase III-Studie) gepoolte Daten*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT ≤ 20 in Woche 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 in Woche 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO-Score für Augenbrauenverlust von 0 oder 1 in Woche 36 mit einer ≥ 2 Punkte Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO-Score für Wimpernverlust von 0 oder 1 in Woche 36 mit einer ≥ 2 Punkte Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Änderung im Skindex-16, angepasst für Alopecia areata-Emotionsdomäne, Mittelwert (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Änderung im Skindex-16, angepasst für Alopecia areata-Funktionsdomäne, Mittelwert (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = clinician-reported outcome; SE = Standardfehler

^a Gepoolte Wirksamkeitspopulation in Woche 36: Alle Patienten, die in den Phase-III-Teil der Studie BRAVE-AA1 und in die Studie BRAVE-AA2 eingeschlossen waren.

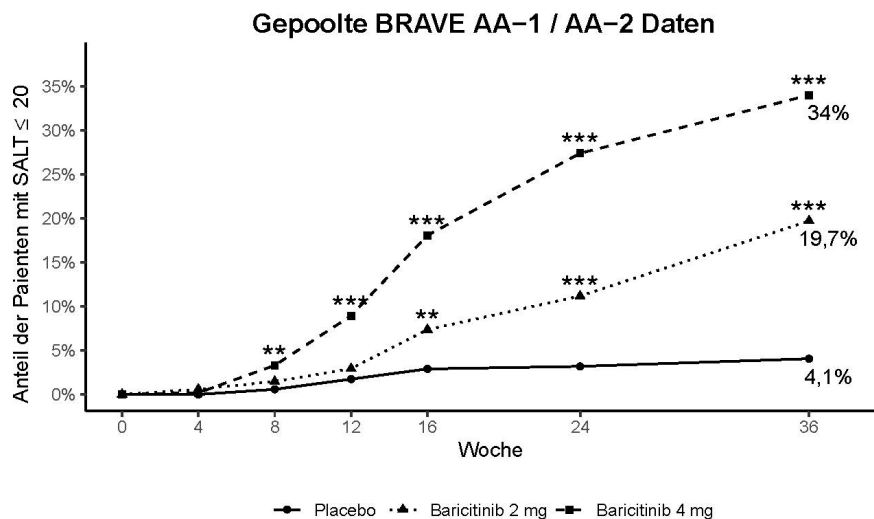
* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse waren mit denen der Einzelstudien konsistent.

** Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung im grafischen Testschema innerhalb der jeweiligen Studie.

^b Patienten mit ClinRO-Score für Augenbrauenverlust von ≥ 2 zu Studienbeginn: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Patienten mit einem ClinRO-Score für Wimpernverlust von ≥ 2 zu Studienbeginn: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Beide ClinRO-Messungen verwenden eine 4-Punkte-Skala, die von 0 bis 3 reicht, wobei 0 kein Haarverlust und 3 keine erkennbaren Augenbrauen bzw. Wimpern bedeutet.

^c Die Größe der Analysepopulation in Bezug auf den Skindex-16, angepasst für Alopecia areata, in Woche 36 ist n = 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Abbildung 2: Anteil der Patienten mit SALT ≤ 20 bis Woche 36



** p-Wert für Baricitinib versus Placebo $\leq 0,01$; ***p-Wert für Baricitinib versus Placebo $\leq 0,001$.

Wirksamkeit bis Woche 52

Der Anteil der mit Baricitinib behandelten Patienten mit einem SALT-Score von ≤ 20 stieg nach Woche 36 weiter an und wurde in Woche 52 von 39,0 % der Patienten unter Baricitinib 4 mg erreicht. Die Ergebnisse für die Subpopulationen bezüglich Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn und Episodendauer waren in Woche 52 mit den in Woche 36 beobachteten Ergebnissen und mit den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation konsistent.

Teilstudie zur Dosisreduktion

In der Studie BRAVE-AA2 wurden Patienten, die seit der ersten Randomisierung Baricitinib 4 mg einmal täglich erhalten hatten und in Woche 52 einen SALT-Score von ≤ 20 erreichten, erneut in doppelblinder Form randomisiert, um die Behandlung mit 4 mg einmal täglich fortzusetzen oder die Dosis auf 2 mg einmal täglich zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigen, dass 96 % der Patienten, die weiterhin Baricitinib 4 mg erhielten, und 74 % der Patienten, die auf Baricitinib 2 mg randomisiert wurden, ihr Ansprechen in Woche 76 aufrechterhalten konnten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Baricitinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei chronischer idiopathischer Arthritis, atopischer Dermatitis und Alopecia areata 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 %) ausgeschieden. 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 könnte ein klinisch relevanter Inhibitor des Transporters OCT1 sein (siehe Abschnitt 4.5). Baricitinib ist in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor der Transporter OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 und MATE2-K.

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 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis betragen 9,42 l/Std (CV = 34,3 %) und 12,5 Stunden (CV = 27,4 %). Bei 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.

Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) und die Halbwertszeit bei Patienten mit atopischer Dermatitis betrug 11,2 l/Std (CV = 33,0 %) bzw. 12,9 Std (CV = 36,0 %). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis sind C_{\max} und AUC im Steady State jeweils das 0,8-fache von jenen Werten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) und die Halbwertszeit bei Patienten mit Alopecia areata betrug 11,0 l/Std (CV = 36,0 %) bzw. 15,8 Std (CV = 35,0 %). Bei Patienten mit Alopecia areata

betragen C_{\max} und AUC im Steady State jeweils das 0,9-fache von jenen Werten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

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 ≥ 65 Jahren oder ≥ 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 2-fachen 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 laktierenden 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

3 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/Polychlortrifluorethylen//Aluminium Blisterpackungen in Umkartons mit 14, 28, 35, 56, 84 oder 98 Filmtabletten.

Polyvinylchlorid/Aluminium/orientiertes Polyamid//Aluminium perforierte Einzeldosis-

Blisterpackungen in Umkartons mit 28 x 1 oder 84 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

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