

愛滅炎® 膜衣錠	2 毫克
	4 毫克
OLUMIANT® FILM-COATED	2 mg
TABLETS	4 mg

▼此藥物受到額外的監控。此舉能夠快速確認新的安全性資訊。請專業醫護人員通報任何疑似不良反應。通報不良反應的方法請參閱第 4.8 節。

1. 藥名

Olumiant 2 mg 膜衣錠

Olumiant 4 mg 膜衣錠

2. 定性與定量成分

Olumiant 2 mg 膜衣錠 每顆膜衣錠含有 2 mg baricitinib。

Olumiant 4 mg 膜衣錠 每顆膜衣錠含有 4 mg baricitinib。

完整的賦形劑清單，請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

膜衣錠(錠劑)。

Olumiant 2 mg 膜衣錠

淺粉紅色 9.0 x 7.5 mm 橢圓形錠劑，一側刻有「Lilly」，另一側刻有「2」字樣。

Olumiant 4 mg 膜衣錠

中等粉紅色 8.5 mm 圓形錠劑，一側刻有「Lilly」，另一側刻有「4」字樣。

錠劑兩側表面中央下巴。

4. 臨床特性

4.1 適應症

Olumiant 合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物合併使用(DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，可給予 Olumiant 單獨治療。

4.2 用法用量

應由具有類風濕性關節炎診斷和治療相關經驗的醫師開始治療。

劑量學

Olumiant 的建議劑量為 4 mg，每日一次。每日一次 2 mg 的劑量適用於如年齡≥ 75 歲的病人，也可能適用於具有慢性或復發型感染病史的病人。對於採用每日一次 4 mg 的劑量達到疾病持續穩定控制，且適合劑量調降的病人，也可以考慮採用每日一次 2 mg 的劑量(參閱第 5.1 節)。

絕對淋巴球計數(ALC)少於 0.5×10^9 細胞數/升、絕對嗜中性球計數(ANC)少於 1×10^9 細胞數/升，或血紅素數值少於 8 g/dL 的病人，不得開始進行此項治療。如果各項數值提升至前述限值以上，則可開始進行治療(參閱第 4.4 節)。

腎臟功能不全

對於肌酸酐清除率介於 30 至 60 毫升/分鐘之間的病人，建議劑量為 2 mg，每日一次。對於肌酸酐清除率 < 30 毫升/分鐘的病人，不建議使用 Olumiant (參閱第 5.2 節)。

肝臟功能不全

輕度或中度肝功能不全的病人不需要調整劑量。對於重度肝功能不全的病人，不建議使用 Olumiant (參閱第 5.2 節)。

併用 OAT3 抑制劑

對於使用具強效抑制作用的有機陰離子運輸蛋白 3 (OAT3)抑制劑(如 probenecid)的病人，建議劑量為 2 mg，每日一次(參閱第 4.5 節)。

年長者

由於在 75 歲(含)以上病人的臨床使用經驗極有限，因此對於這些病人，適合採用 2 mg 的起始劑量。

兒童族群

目前尚未確立 Olumiant 用於 0 至 18 歲的兒童及青少年的安全性和療效。目前無相關資料。

使用方式

口服使用。

Olumiant 應每日一次，隨餐或空腹，可於當日任何時間服用。

Olumiant 不可剝半，應整顆服用。

4.3 禁忌症

對活性物質或第 6.1 節中所列的任何賦形劑有過敏反應者。
懷孕(參閱第 4.6 節)。

4.4 警語與注意事項

感染

Baricitinib 相較於安慰劑，會使感染率升高(如上呼吸道感染) (參閱第 4.8 節)。對於未曾接受抗風濕藥物治療的病人，相較於 baricitinib 單一藥物治療，併用 methotrexate 會造成感染頻率升高。在開始為活動性、慢性或復發型感染病人進行 Olumiant 治療前，應審慎考慮治療的風險和效益(參閱第 4.2 節)。如果發生感染情形，應密切監測病人，而如果病人對於標準治療無反應，則應暫時中斷 Olumiant 治療。在感染情形解除之前，不得重新開始 Olumiant 治療。

結核病

在開始 Olumiant 治療前，應篩檢病人是否患有肺結核(TB)。有活動性肺結核(TB)的病人不應使用 Olumiant。之前未曾治療的潛伏性肺結核(LTBI)病人，開始使用 Olumiant 之前應考慮先治療潛伏性肺結核。

血液異常值

不到 1%的臨床試驗病人，被通報出現絕對嗜中性球計數(ANC) < 1×10^9 細胞數/升、絕對淋巴球計數(ALC) < 0.5×10^9 細胞數/升以及血紅素 < 8 g/dL。在常規病人處置時，如果發現病人 ANC < 1×10^9 細胞數/升、ALC < 0.5×10^9 細胞數/升或血紅素 < 8 g/dL，則不得開始此項治療，或應暫時中斷治療(參閱第 4.2 節)。

類風濕性關節炎的老年病人，淋巴球增多症的風險會升高。曾有淋巴球增生性疾病的罕見案例通報。

病毒再活化

臨床試驗曾通報病毒再活化包括疱疹病毒再活化(如帶狀疱疹、單純疱疹)的案例(參閱第 4.8 節)。65 歲(含)以上、曾接受過生物和傳統 DMARDs 治療的病人較常發生帶狀疱疹。如果病人發生帶狀疱疹，應中斷 Olumiant 治療，直到症狀解除。

在開始 **Olumiant** 治療之前，應依照臨床指引，篩檢病毒性肝炎。有活動性 **B** 型或 **C** 型肝炎跡象的病人被排除於臨床試驗之外，因此不建議使用 **Olumiant**。**C** 型肝炎抗體為陽性但 **C** 型肝炎病毒 RNA 為陰性的病人，則允許納入臨床試驗。**B** 型肝炎表面抗體及 **B** 型肝炎核心抗體均為陽性，但無 **B** 型肝炎表面抗原的病人也允許納入臨床試驗；這類病人應監測 **B** 型肝炎病毒 (HBV) 去氧核糖核酸(DNA) 的表現。如果偵測到 HBV DNA，應諮詢肝臟專科醫師，判定是否有必要中斷治療。

疫苗接種

目前並無任何關於接受 **baricitinib** 治療之病人對於接種活性疫苗或非活性疫苗的反應資料。在 **Olumiant** 治療期間、治療即將開始前，都不建議使用活性減毒疫苗。在 **Olumiant** 治療前，如果考慮使用帶狀疱疹疫苗，則應遵照類風濕性關節炎病人接種疫苗的國際治療指引進行。

血脂

病人接受 **baricitinib** 治療相較於安慰劑，曾有血脂參數隨劑量升高的通報(參閱第 4.8 節)。經過 **statin** 治療後，LDL 膽固醇的升高情形可降低至治療前濃度。在 **Olumiant** 治療開始後約 12 週，應評估血脂參數，而之後應依照高脂血症國際臨床指引處置病人。目前尚未確認這些血脂參數升高對於心血管罹病率及死亡率的影響。

肝臟轉胺酶升高

不到 1% 的臨床試驗病人，通報丙胺酸轉胺酶(ALT)和天冬胺酸轉胺酶(AST)升高至 ≥ 5 和 ≥ 10 倍正常值上限(ULN)。對於未曾接受抗風濕藥物治療的病人，相較於 **baricitinib** 單一藥物治療，併用 **methotrexate** 會造成肝臟轉胺酶升高的頻率增加(參閱第 4.8 節)。如果在常規病人處置時，發現 ALT 或 AST 升高，且疑似有藥物引發的肝臟損傷，則應暫時中斷 **Olumiant**，直到排除此項診斷為止。

惡性腫瘤

類風濕性關節炎病人得到惡性腫瘤(含淋巴瘤)的風險會升高。

免疫調節藥物可能升高惡性腫瘤(含淋巴瘤)的風險。

臨床資料不足以評估暴露至 **baricitinib** 後的惡性腫瘤潛在發生率。目前正在進行長期的安全性評估。

靜脈栓塞

曾有病人在接受 **baricitinib** 後發生深部靜脈栓塞(DVT)和肺栓塞(PE)事件的報告。**Olumiant** 應謹慎使用於有 DVT/PE 危險因子的病人，例如老年人、肥胖、有 DVT/PE 病史或因手術無法活動自如的病人。如果有 DVT/PE 的臨床徵兆發生，**Olumiant** 的治療必須暫停且病人應立即進行評估後接受適當的治療。

實驗室監測

表 1、實驗室檢測值和監測指引

實驗室檢測值	動作	監測指引
血脂參數	應依照高脂血症國際臨床指引來處置病人	治療開始後約12週，之後應依照高脂血症國際臨床指引
絕對嗜中性白血球計數(ANC)	如果ANC < 1×10^9 細胞數/升，應中斷治療，而ANC回到此數值以上後，可重新開始治療	在治療開始前，之後則依照常規病人處置進行
絕對淋巴球計數(ALC)	如果ALC < 0.5×10^9 細胞數/升，應中斷治療，而ALC回到此數值以上後，可重新開始治療	

血紅素(Hb)	如果Hb < 8 g/dL，應中斷治療，而Hb回到此數值以上後，可重新開始治療
肝臟轉胺酶	如果疑似有藥物引發的肝臟損傷，則應暫時中斷治療

免疫抑制藥物

由於無法排除累加免疫抑制的風險，因此不建議併用生物型 DMARDs 或其他 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑。Baricitinib 併用強效免疫抑制藥物(如 azathioprine、tacrolimus、ciclosporin)的資料有限，採用此類併用時，應謹慎進行(參閱第 4.5 節)。

4.5 與其他藥物之交互作用及交互作用形式

藥效學交互作用

免疫抑制藥物：

尚未研究併用生物 DMARD 或其他 JAK 抑制劑的情形。在 baricitinib 臨床試驗內，baricitinib 併用強效免疫抑制藥物(如 azathioprine、tacrolimus、ciclosporin)的資料有限，且無法排除累加免疫抑制的風險(參閱第 4.4 節)。

其他藥物影響 baricitinib 藥物動力學的可能性

運輸蛋白、

在活體外環境中，baricitinib 是有機陰離子運輸蛋白(OAT)3、P 糖蛋白(Pgp)、乳癌抗藥性蛋白(BCRP)以及多重藥物與毒素排除蛋白(MATE)2-K 的受質。在一項臨床藥理學試驗中，給予 probenecid (具強效抑制作用的 OAT3 抑制劑)會使得 baricitinib 的 AUC_(0-∞) 上升約 2 倍，而 t_{max} 或 C_{max} 則不受影響。

因此對於使用具強效抑制作用的 OAT3 抑制劑(如 probenecid)的病人，建議劑量為 2 mg，每日一次(參閱第 4.2 節)。目前尚未針對抑制力較低的 OAT3 抑制劑執行臨床藥理學試驗。前驅藥 leflunomide 會快速轉換至 teriflunomide，而 teriflunomide 為 OAT3 弱抑制劑，因此可能造成 baricitinib 暴露量增加，但由於其 OAT3 抑制作用和 probenecid 相比較低，因此不預期會產生具有臨床重要性的交互作用。併用 baricitinib 和 ciclosporin (Pgp/BCRP 抑制劑)或 methotrexate (數種運輸蛋白的受質，包含 OATP1B1、OAT1、OAT3、BCRP、MRP2、MRP3 和 MRP4)，不會對 baricitinib 的暴露量造成具有臨床意義的作用。

細胞色素 P450 酵素

在活體外環境中，baricitinib 是細胞色素 P450 酵素(CYP) 3A4 的受質，但是經由氧化代謝的劑量不到 10%。在臨床藥理學試驗中，併用 baricitinib 和 ketoconazole (CYP3A 強效抑制劑)，不會對 baricitinib 的 PK 造成具有臨床意義的作用。併用 baricitinib 和 fluconazole (CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 中效抑制劑)或是 rifampicin (CYP3A 強效誘導劑)，不會對 baricitinib 的暴露量造成具有臨床意義的變化。

胃內 pH 值調整劑

使用 omeprazole 升高胃內的 pH 值，不會對 baricitinib 的暴露量造成具有臨床重要性的作用。**Baricitinib 對於其他藥物的藥物動力學可能影響**

運輸蛋白

在活體外環境中，baricitinib 會抑制 OAT1、OAT3、有機陽離子運輸蛋白(OCT) 1、OCT2、OATP1B3、BCRP 以及 MATE1 和 MATE2-K。除了 OCT1 的受質以外，其他運輸蛋白的受質藥物，其 PK 不太可能發生具有臨床意義的變化。雖然不能排除 baricitinib 是具有臨床重要性

的 OCT1 抑制劑，但目前沒有已知的選擇性 OCT1 受質預期會與其發生具有臨床重要性的交互作用。在臨床藥理學試驗中，併用 baricitinib 時，digoxin (Pgp 受質)或 methotrexate (數種運輸蛋白的受質)的暴露量沒有具臨床意義的變化。

細胞色素 P450 酵素

在臨床藥理學試驗中，併用 baricitinib 和 CYP3A 的受質 simvastatin、ethinyl oestradiol 或 levonorgestrel，不會對這些藥物的 PK 造成具臨床意義的變化。

4.6 生育力、懷孕與哺乳

懷孕

Janus 激酶(JAK)/訊息傳導與轉錄活化因子(STAT)途徑已證實與細胞黏附及細胞極性有關，會影響早期胚胎發育。目前關於 baricitinib 用於懷孕女性的資料並不充份。動物試驗顯示 baricitinib 具有生殖毒性(參閱 5.3 節)。Baricitinib 用於大鼠和兔中有致畸性。動物實驗指出，baricitinib 在較高劑量下，對於出生前的骨骼發育可能有不良作用。

懷孕期間禁用 Olumiant (參閱第 4.3 節)。在治療期間和治療後至少 1 週內，具有生育能力的女性必須使用有效的避孕措施。如果病人在服用 Olumiant 期間懷孕，應告知病人此藥物對於胎兒的潛在風險。

授乳

目前並不知道 baricitinib/代謝物是否會分泌到人類乳汁中。現有藥效學/毒物學的動物實驗資料顯示，baricitinib 會分泌至母乳中(參閱第 5.3 節)。

無法排除對於新生兒/嬰兒的風險，因此哺乳期間不得使用 Olumiant。必須斟酌授乳對兒童的效益以及女性接受治療的效益，以決定要停止哺乳或是要停止 Olumiant 治療。

生育力

動物實驗顯示，baricitinib 治療可能會降低女性在治療期間的生育力，但對於男性的精子形成沒有影響(參閱第 5.3 節)。

4.7 對於開車與使用機器能力之影響

Olumiant 對於駕駛或使用機器的能力沒有影響或影響微小。

4.8 不良反應

安全性資料彙整

最常通報(發生於≥ 2%接受 Olumiant 單一藥物治療或併用傳統型合成 DMARDs 的病人)的藥物不良反應(ADR)為 LDL 膽固醇升高(33.6%)、上呼吸道感染(14.7%)和噁心(2.8%)。Olumiant 治療所通報的感染情形包含帶狀疱疹。

不良反應列表

在類風濕性關節炎的臨床試驗中，總計 3,464 位病人接受 Olumiant 治療，暴露量相當於 4214 病人-年。其中 2166 位類風濕性關節炎病人暴露至 Olumiant 的時間至少一年。整合六項安慰劑對照試驗(997 位病人使用每日一次 4 mg 的劑量，1070 位病人使用安慰劑)，評估 Olumiant 相較於安慰劑，在開始治療後最長 16 週內的安全性。

表 2、不良反應

估算頻率：非常常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)。

系統器官分類	非常常見	常見	不常見
感染與寄生蟲病	上呼吸道感染 ^a	帶狀疱疹、 單純性疱疹 ^b 腸胃炎 泌尿道感染	
血液與淋巴系統異常		血小板增多症 > 600 x 10 ⁹ 細胞數/升 ^c	嗜中性球減少症 < 1 x 10 ⁹ 細胞數/升 ^c
代謝與營養方面異常	高膽固醇血症 ^c		高三酸甘油酯血症 ^c
腸胃異常		噁心	
肝膽異常		ALT 增加至 ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) ^c	AST 增加至 ≥ 3 倍 ULN ^c
皮膚與皮下組織異常			痤瘡
檢查結果			體重增加 肌酸磷酸激酶升高至 > 5 倍 ULN ^c

^a 合併事件(急性鼻竇炎、會厭炎、喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽頭炎、咽扁桃腺炎、鼻炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、氣管炎、上呼吸道感染)。

^b 合併事件(濕疹性疱疹、單純疱疹、眼部單純疱疹、口腔疱疹)。

^c 包含在實驗室監測期間所偵測到的變化(參閱下文)。

特定不良反應之敘述

噁心

未曾接受抗風濕藥物治療的病人，在 52 週期間發生噁心的頻率，相較於單獨使用 methotrexate 組 (6.2%) 或單獨使用 Olumiant 組 (4.4%)，併用 methotrexate 和 Olumiant 治療組的頻率較高(9.3%)。噁心最常發生在治療開始 2 週內。

感染

在對照試驗中，在 16 週內，Olumiant 組所有感染的發生率(在每 100 病人-年暴露量之下，發生 ≥ 1 件的病人比率)為 101，而在安慰劑組則為 83。大部分感染的嚴重程度屬輕度至中度。在包含兩種劑量的試驗中，在 16 週內 4 mg、2 mg 和安慰劑組通報發生感染的病人分別為 31.9%、28.8% 和 24.1%。Olumiant 相較於安慰劑，在感染相關的 ADR 通報率為：上呼吸道感染(14.7% 相較於 11.7%)、尿道感染(3.4% 相較於 2.7%)、腸胃炎(1.6% 相較於 0.8%)、單純疱疹(1.8% 相較於 0.7%) 和帶狀疱疹(1.4% 相較於 0.4%)。未曾接受抗風濕藥物治療的病人，在 52 週期間發生上呼吸道感染的頻率，相較於單獨使用 methotrexate 組(22.9%) 或單獨使用 Olumiant 組 (22.0%)，併用 methotrexate 和 Olumiant 治療組的頻率較高(26.0%)。Olumiant 組發生嚴重感染的比率(1.1%) 近似於安慰劑組(1.2%)。在 Olumiant 組，最常見的嚴重感染為帶狀疱疹及蜂窩性組織炎。在長期暴露下，嚴重感染的比率保持穩定。在臨床試驗中，嚴重感染的整體發生率為 3.2 每 100 病人-年。

肝臟轉胺酶升高

在對照試驗中，在 16 週內，丙胺酸轉胺酶(ALT) 和天冬胺酸轉胺酶(AST) 升高至 ≥ 3 倍正常值上限(ULN) 的病人，在 Olumiant 治療組分別有 1.4% 和 0.8%，而安慰劑治療組則分別為 1.0% 和 0.8%，多數肝臟轉胺酶升高的案例，屬沒有症狀且為暫時性的。

未曾接受抗風濕藥物治療的病人，併用 Olumiant 和具有潛在肝毒性藥物(如 methotrexate)，會使前述升高情形的發生頻率提高。在 52 週期間發生 ALT 和 AST 升高至 ≥ 3 倍正常值上限

(ULN)的頻率，相較於單獨使用 methotrexate 組(2.9%和 0.5%)或單獨使用 Olumiant 組(1.9%和 1.3%)，併用 methotrexate 和 Olumiant 治療組的頻率較高(7.5%和 3.8%)。ALT/AST 升高的趨勢和發生率，隨著時間的推移保持穩定(包含長期延伸試驗)。

血脂升高

Baricitinib 治療與血脂參數具有隨劑量升高的相關性，這些血脂參數包含總膽固醇、三酸甘油酯、LDL 膽固醇和 HDL 膽固醇。LDL/HDL 比率未產生變化。在 12 週時觀察到升高現象，隨後穩定保持在高於基準期的數值上(包含長期延伸試驗)。在對照試驗中，在 16 週內，

Olumiant 組相較於安慰劑組分別觀察到下列比率：

總膽固醇升高 ≥ 5.17 mmol/L：分別為 49.1%相較於 15.8%

LDL 膽固醇升高 ≥ 3.36 mmol/L：分別為 33.6%相較於 10.3%

HDL 膽固醇升高 ≥ 1.55 mmol/L：分別為 42.7%相較於 13.8%

三酸甘油酯升高 ≥ 5.65 mmol/L：分別為 0.4%相較於 0.5%

在包含兩種劑量的試驗中，觀察到升高情形和劑量相關，在 16 週內 4 mg、2 mg 和安慰劑組通報總膽固醇升高 ≥ 5.17 mmol/L 的病人分別為 48.8%、34.7%和 17.8%。

經過 statin 治療後，LDL 膽固醇的升高情形可降低至治療前濃度。

肌酸磷酸激酶(CPK)

在對照試驗中，在 16 週內常發生 CPK 數值升高。0.8%的 Olumiant 治療病人以及 0.3%的安慰劑治療病人發生顯著升高情形(> 5 倍 ULN)。此升高情形和劑量相關，在 16 週時 4 mg、2 mg 和安慰劑組通報發生 CPK 升高 ≥ 5 倍 ULN 的病人分別為 1.5%、0.8%和 0.6%。多數案例為暫時性，且不需要中斷治療。在臨床試驗中，沒有確認的橫紋肌溶解症案例。在 4 週時觀察到 CPK 升高現象，隨後穩定保持在高於基準期的數值上(包含長期延伸試驗)。

嗜中性球減少症

在對照試驗中，在 16 週內，嗜中性球計數減少至低於 1×10^9 細胞數/升的情形發生於 0.3%的 Olumiant 治療組病人以及 0%的安慰劑治療組病人。嗜中性球計數減少與發生嚴重感染之間沒有明確相關性。不過在臨床試驗中，當 ANC $< 1 \times 10^9$ 細胞數/升時，會中斷治療。嗜中性球計數減少的趨勢和發生率，隨著時間的推移，穩定保持在低於基準期的數值上(包含長期延伸試驗)。

血小板增多症

在對照試驗中，在 16 週內，2.0%的 Olumiant 4 mg 治療組病人，以及 1.1%的安慰劑治療組病人，血小板計數增高於 600×10^9 細胞數/L。未發現血小板計數增加和血栓性不良事件之間的關聯。血小板計數增加的趨勢和發生率，隨著時間的推移，穩定保持在高於基準期的數值上(包含長期延伸試驗)。

通報疑似不良反應

在藥品取得上市授權後，通報疑似不良反應是很重要的，以便能繼續監測藥品的效益/風險平衡。請專業醫護人員通報任何的疑似不良反應。

4.9 藥物過量

單次劑量最多 40 毫克及多次劑量最多每日 20 毫克給予 10 天已經在臨床試驗執行而未發生劑量限制性毒性(DLT)。不良事件和在較低劑量所觀察到的相似，並未發現特定毒性。對健康志願者投予單次劑量 40 毫克的藥物動力學資料顯示，有超過 90%的投予劑量預期會在 24 小時

內排出體外。如果用藥過量，建議應監測病人不良反應的徵兆與症狀。發生不良反應的病人應接受適當的治療。

5. 藥理性質

5.1 藥效學特性

藥物治療類別：選擇性免疫抑制劑，ATC 代碼：L04AA37

作用機轉

Baricitinib 為選擇性和可逆的 Janus 激酶(JAK) 1 及 JAK2 抑制劑。在孤立的酵素分析中，baricitinib 抑制了 JAK1、JAK2、酪胺酸激酶 2 及 JAK3 的活性，其 IC₅₀ 數值分別為 5.9、5.7、53 及 > 400 nM。

Janus 激酶(JAKs)是參與造血作用、發炎及免疫功能之數種細胞激素或生長因子的細胞表面受體用來傳遞細胞內訊息的一種酵素。在細胞內訊息傳遞途徑內，JAK 會促使訊息傳導與轉錄活化因子(STATs)磷酸化及活化，STAT 則會活化細胞內基因表現。Baricitinib 透過部分抑制 JAK1 及 JAK2 的酵素活性減少 STAT 的磷酸化及活化，進而來調節訊息傳遞途徑。

藥效學影響

抑制 IL-6 誘發的 STAT3 磷酸化

於健康受試者全血分析中得知給予 Baricitinib 會對 IL-6 誘發的 STAT3 磷酸化產生劑量相關的抑制，給藥 2 小時後觀察到最大抑制程度，並於 24 小時內回復到將近基期值。

免疫球蛋白

開始 Olumiant 治療之後，平均血清 IgG、IgM 及 IgA 數值在 12 週內減少，並穩定保持在低於基準期的數值至少 104 週。對於大部分病人，免疫球蛋白的變化是在正常參考範圍之內。

淋巴球

開始 Olumiant 治療之後，絕對淋巴球計數的平均值在 1 週內增加，第 24 週時回復到基準期值並保持穩定至少持續 104 週。對於大部分病人，淋巴球計數的變化是在正常參考範圍之內。

C 反應蛋白

類風濕性關節炎病人開始 Olumiant 治療之後，最早在 1 週時觀察到血清 C 反應蛋白(CRP)下降，且維持整個給藥期間。

肌酸酐

在治療 2 週後，baricitinib 相較於安慰劑，會誘發血清肌酸酐濃度平均增加 3.8 µmol/L，隨後在長達 104 週的治療期間內保持穩定。這可能是由於 baricitinib 抑制腎小管內肌酸酐分泌所造成。因此，依據血清肌酸酐所估算的腎絲球濾過率可能會稍微降低，而無實際腎功能下降或腎臟不良事件的發生。

臨床療效

在 4 項第 III 期、隨機分配、雙盲、多中心的試驗中，針對依據 ACR/EULAR 2010 標準(參閱表 3)確診為中至重度活動性類風濕性關節炎的病人，評估每日一次 Olumiant 的療效和安全性。年滿 18 歲以上的病人才符合參與資格。在基準期時必須有至少 6 處壓痛和 6 處腫脹關節。完成前述試驗的所有病人，有資格納入長期延伸試驗，接受最多 4 年的持續治療。

針對未曾接受 MTX 治療病人的 RA-BEGIN 試驗，可支持對於其他 DMARDs 反應不佳或無法耐受的目標病人族群(第 4.1 節)。

表 3、臨床試驗摘要

試驗名稱 (期間)	族群 (數量)	治療組	關鍵結果檢測值彙整
RA-BEGIN (52週)	未曾接受 MTX 治療 ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none">Olumiant 4 mg QDOlumiant 4 mg QD + MTX	<ul style="list-style-type: none">主要指標：第24週之ACR20身體功能(HAQ-DI)

		<ul style="list-style-type: none"> • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • 放射學惡化(mTSS) • 低度疾病活動性和緩解(SDAI)
RA-BEAM (52週)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • 安慰劑 <p>所有病人都使用MTX背景治療</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 主要指標：第12週之ACR20 • 身體功能(HAQ-DI) • 放射學惡化(mTSS) • 低度疾病活動性和緩解(SDAI) • 早晨關節僵硬
RA-BUILD (24週)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • 安慰劑 <p>使用cDMARDs背景治療⁵ (如果納入試驗時所用cDMARDs劑量穩定)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 主要指標：第12週之ACR20 • 身體功能(HAQ-DI) • 低度疾病活動性和緩解(SDAI) • 放射學惡化(mTSS) • 早晨關節僵硬
RA-BEACON (24週)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • 安慰劑 <p>使用cDMARDs背景治療⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 主要指標：第12週之ACR20 • 身體功能(HAQ-DI) • 低度疾病活動性和緩解(SDAI)

縮寫名詞：QD = 每日一次；Q2W = 每 2 週一次；SC = 皮下；ACR = 美國風濕病學會；SDAI = 簡化版疾病活動性指數；HAQ-DI = 健康評估問卷-失能指數；mTSS = 調整後 Sharp 總分；cDMARD= 傳統型疾病緩解型抗風濕藥物；bDMARD= 生物型疾病緩解型抗風濕藥物

¹ 接受少於 3 劑 Methotrexate (MTX)的病人；未曾接受其他傳統型或生物型 DMARDs 的治療

² 對於 MTX (+/-其他 cDMARD)反應不佳的病人；未曾接受生物型 DMARDs 治療

³ 對於≥ 1 種 cDMARD 反應不佳或不耐受的病人；未曾接受生物型 DMARDs 治療

⁴ 對於≥ 1 種 bDMARD 反應不佳或不耐受的病人；至少包含一種 TNF 抑制劑

⁵ 最常併用的 cDMARD 包含 MTX、hydroxychloroquine、leflunomide 和 sulfasalazine

臨床反應：

在所有試驗中，相較於安慰劑、MTX 或 adalimumab，接受每日一次 Olumiant 4 mg 的病人在第 12 週的 ACR20、ACR50 和 ACR70 反應統計上顯著較高(參閱表 4)。在各種評估指標檢測下，療效起始時間均快速，最早在第 1 週就觀察到反應顯著較高。在試驗內可觀察到持續長久的反應率，ACR20/50/70 的反應可維持至少 2 年(包含長期延伸試驗)。

Olumiant 4 mg 單一藥物治療或併用 cDMARDs 的治療，相較於安慰劑或 MTX 單一藥物治療，可使所有 ACR 的各別單項組成顯著改善，包含壓痛和腫脹關節數、病人和醫師整體評估結果、HAQ-DI、疼痛評估結果和 CRP。在 RA-BEAM 試驗中，相較於 adalimumab，Olumiant 可使病人和醫師整體評估結果、HAQ-DI、疼痛評估結果和 CRP 在第 12 週、第 24 週和第 52 週都得到顯著改善。

在不限定必須使用 MTX 的安慰劑對照試驗中，501 位隨機分配接受 baricitinib 2 mg 或 4 mg 的受試者，接受 MTX 作為背景治療，而 303 位接受非 MTX 的傳統型 DMARDs 治療(約半數合併 MTX 而半數未合併 MTX)。這些受試者最常併用的 DMARDs 為 MTX (79%的病人)、hydroxychloroquine (19%)、leflunomide (11%)和 sulphasalazine (9%)。依照 baricitinib 所併用的 DMARDs 種類定義各子群，未觀察到療效和安全性有重大差異。

緩解和低度疾病活動性

Olumiant 4 mg 治療組相較於安慰劑或 MTX 組，在第 12 週和第 24 週時，統計上有顯著較高的病人比率達到緩解(定義為 SDAI ≤ 3.3 和 CDAI ≤ 2.8) (表 4)。

在全部 4 項試驗中，Olumiant 4 mg 治療組相較於安慰劑或 MTX 組，在第 12 週和第 24 週時，統計上有顯著較高的病人比率達到低度疾病活動性或緩解(DAS28-ESR 或 DAS28-hsCRP ≤ 3.2 以及 DAS28-ESR 或 DAS28-hsCRP < 2.6)。

最早在第 4 週就觀察到 Olumiant 相較於安慰劑有較高的緩解率。包含長期延伸試驗的資料在內，緩解和低度疾病活動性可以維持至少 2 年。

表 4：反應、緩解和身體功能

試驗	RA-BEGIN 未曾接受MTX治療的病人			RA-BEAM MTX-IR病人			RA-BUILD cDMARD-IR病人			RA-BEACON TNF-IR病人		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	安慰劑	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	安慰劑	OLU 2 mg	OLU 4 mg	安慰劑	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
第12週	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
第24週	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
第52週	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50:												
第12週	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
第24週	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
第52週	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
第12週	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
第24週	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
第52週	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3.2:												
第12週	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***††	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
第24週	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
第52週	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
DAS28-ESR ≤ 3.2:												
第12週	15 %	21 %	34 %***	7 %	24 %***	21 %***	7 %	21 %***	22 %***	4 %	13 %**	12 %**
第24週	23 %	36 %**	39 %***	10 %	32 %***	34 %***	10 %	29 %***	32 %***	7 %	11 %	17 %**
第52週	27 %	36 %	45 %***		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3.3:												
第12週	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
第24週	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
第52週	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2.8:												
第12週	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
第24週	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
第52週	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI具有臨床意義之最小差異值(HAQ-DI分數降低≥ 0.30分)：												
第12週	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %**	56 %**	35 %	48 %*	54 %**
第24週	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %**	55 %**	24 %	41 %**	44 %**
第52週	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

注意：原先隨機分配治療者(N)各時間點的反應者比率。病人停止治療或接受救援治療後，視為無反應者。

縮寫名詞：ADA = adalimumab，MTX = methotrexate；OLU = Olumiant；PBO = 安慰劑

* p ≤ 0.05；** p ≤ 0.01；*** p ≤ 0.001，相較於安慰劑(在 RA-BEGIN 試驗則是相較於 MTX)

† p ≤ 0.05；†† p ≤ 0.01；††† p ≤ 0.001，相較於 adalimumab

放射線影像反應

在 RA-BEGIN、RA-BEAM 和 RA-BUILD 試驗中，以放射學評估 Olumiant 對於結構性關節損傷惡化的作用，同時採用調整後 Sharp 總分(mTSS)及其各單項、侵蝕分數和關節腔狹窄分數加以評估。

Olumiant 4 mg 的治療，可在統計上顯著抑制結構性關節損傷的惡化(表 5)。侵蝕與關節腔狹窄分數的分析與整體分數結果一致。在第 24 週和第 52 週時，Olumiant 4 mg 組相較於安慰劑組，未發生放射學惡化(mTSS 變化 ≤ 0)的病人比率顯著較高。

表 5、放射線影像變化

試驗	RA-BEGIN 未曾接受MTX治療的病人			RA-BEAM MTX-IR病人			RA-BUILD cDMARD-IR病人		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
調整後Sharp總分，相對於基準期的平均變化：									
第24週	0.61	0.39	0.29*	0.90	0.41***	0.33***	0.70	0.33*	0.15**
第52週	1.02	0.80	0.40**	1.80	0.71***	0.60***			
侵蝕分數，相對於基準期的平均變化：									
第24週	0.47	0.33	0.26*	0.61	0.29***	0.24***	0.47	0.30	0.11**
第52週	0.81	0.55	0.34**	1.23	0.51***	0.42***			
關節腔狹窄分數，相對於基準期的平均變化：									
第24週	0.14	0.06	0.03	0.29	0.12**	0.10**	0.23	0.03*	0.04*
第52週	0.21	0.25	0.06	0.58	0.21***	0.19**			
未發生放射影像學惡化的病人比率： ^b									
第24週	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
第52週	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

縮寫名詞：ADA = adalimumab，MTX = methotrexate；OLU = Olumiant；PBO = 安慰劑

^a 採用線性外插法所得的第 52 週安慰劑資料

^b 無惡化定義為 mTSS 變化 ≤ 0。

* p ≤ 0.05；** p ≤ 0.01；*** p ≤ 0.001，相較於安慰劑(在 RA-BEGIN 試驗則是相較於 MTX)

身體功能反應和健康相關結果

Olumiant 4 mg 單一藥物治療或併用 cDMARDs 治療，相較於所有對照藥物(安慰劑、MTX、adalimumab)，在第 12、24 和 52 週時，均可顯著改善身體功能(評估方式為 HAQ-DI)。在第 12 週時，Olumiant 組相較於安慰劑或 MTX 組，達到臨床顯著改善(HAQ-DI ≥ 0.30)的病人比率也較高(表 4)。最早在第 1 週就觀察到改善情形，並且在 RA-BEGIN 和 RA-BEAM 試驗中，可維持長達 52 週。

Olumiant 4 mg 單一藥物治療或併用 cDMARDs 治療，相較於所有對照藥物(安慰劑、MTX、adalimumab)，在第 12 週時，均可顯著改善疼痛(評估方式為 0-100 分視覺類比量表)。最早在第 1 週就觀察到疼痛在統計上顯著降低，並且在 RA-BEGIN 和 RA-BEAM 試驗中，可維持長達 52 週。

在 RA-BEAM 和 RA-BEGIN 試驗中，Olumiant 4 mg 治療相較於安慰劑或 adalimumab，可顯著改善早晨關節僵硬的平均維持時間和嚴重度達 12 週(採用每日電子式病人日誌)。

在所有試驗中，Olumiant 治療組的病人在病人描述生活品質(評估方式為健康評估簡表(36) (SF-36)身體功能分數)以及疲倦(評估方式為慢性病治療功能評估-疲倦量表[FACIT-F])均得到改善。

Olumiant 4 mg 相較於 2 mg

4 mg 和 2 mg 劑量之間的療效差異在 bDMARD-IR 族群內(RA-BEACON)最為明顯，在此族群內，Olumiant 4 mg 相較於安慰劑，於 ACR 項目中之腫脹關節計數、壓痛關節計數和 ESR 在第 24 週時均有統計顯著改善，而 Olumiant 2 mg 相較於安慰劑則無。此外，在 RA-BEACON 和 RA-BUILD 兩項試驗內，4 mg 劑量組相較於 2 mg 劑量組，療效起始作用的時間都較快，效應值(effect size)也大致較高。

在一項長期延伸試驗中，來自試驗 RA-BEAM、RA-BUILD 和 RA-BEACON2 的病人，以每日一次 Olumiant 4 mg 治療至少 15 個月且達到持續低度疾病活動性或緩解(CDAI ≤ 10)者，再次採雙盲方式以 1：1 比例隨機分配至繼續接受每日一次 4 mg 或減少劑量為每日一次 2 mg。根據 CDAI 分數，多數病人可維持低度疾病活動性或緩解：

第 12 週：繼續接受 4 mg 組—234/251 位(93%)，相較於降低至 2 mg 組—207/251 位(82%) (p ≤ 0.001)

第 24 週：繼續接受 4 mg 組—163/191 位(85%)，相較於降低至 2 mg 組—144/189 位(76%) (p ≤ 0.05)

第 48 週：繼續接受 4 mg 組—57/73 位(78%)，相較於降低至 2 mg 組—51/86 位(59%) (p ≤ 0.05)

在劑量降低後喪失低度疾病活動性或緩解狀態的多數病人，可在劑量調回 4 mg 後再次控制疾病。

5.2 藥物動力學特性

口服 baricitinib 後，觀察到在治療劑量範圍內之全身性暴露量與劑量成比例增加。Baricitinib 的 PK 和時間呈線性關係。

藥物吸收

Baricitinib 在口服之後會快速吸收，中位 t_{max} 約 1 小時(範圍為 0.5 - 3.0 h)，絕對生體可用率約 79% (CV = 3.94%)。攝食會造成暴露量降低至 14%、 C_{max} 降低至 18%、延後 t_{max} 0.5 小時。隨餐給藥對於曝藥量不會產生相關而有臨床意義的影響。

藥物體內分佈

靜脈輸注給藥後的平均分布體積為 76 L，顯示 baricitinib 會分布至組織內。約 50% 的 baricitinib 會結合至血漿蛋白。

生物轉化

Baricitinib 透過 CYP3A4 代謝，不到 10% 的劑量會進行生物轉化。在血漿中沒有可定量的代謝物。在一臨床藥理學試驗中，baricitinib 主要是經由尿液(69%)和糞便(15%)，以未變化的活性物質形式排除，僅 4 種次要氧化代謝物被確認出(3 種在尿液；1 種在糞便)，分別約為劑量的 5% 和 1%。在活體外環境中，baricitinib 是 CYP3A4、OAT3、Pgp、BCRP 和 MATE2-K 的受質，以及運輸蛋白 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、BCRP 以及 MATE1 和 MATE2-K 的抑制劑；但是對於這些運輸蛋白的受質藥物，除了 OCT1 的受質以外，不太可能發生具有臨床意義的交互作用。(參閱 4.5 節)

排除

腎臟排除是 baricitinib 的主要清除機制，透過腎絲球濾過和 OAT3、Pgp、BCRP 和 MATE2-K 的主動分泌作用進行。在一臨床藥理學試驗中，給予的藥物劑量約 75% 是由尿液排除，而約 20% 的劑量是由糞便排除。類風濕性關節炎病人的平均擬似清除率(CL/F)和半衰期分別為 9.42 L/hr (CV = 34.3%) 和 12.5 hr (CV = 27.4%)。類風濕性關節炎受試者相較於健康受試者，穩定狀態的 C_{max} 和 AUC 分別高出 1.4 和 2.0 倍。

腎臟功能不全

目前已發現腎臟功能對於 baricitinib 曝藥量有重大影響。輕度和中度腎臟功能不全病人對腎臟功能正常病人的 AUC 平均比率分別為 1.41 (90% CI : 1.15 - 1.74) 和 2.22 (90% CI : 1.81 - 2.73)。輕度和中度腎臟功能不全病人對腎臟功能正常病人的 C_{max} 平均比率分別為 1.16 (90% CI : 0.92 - 1.45) 和 1.46 (90% CI : 1.17 - 1.83)。劑量建議資訊參閱第 4.2 節。

肝臟功能不全

用於輕度或中度肝臟功能不全病人時，對於 baricitinib 的 PK 沒有臨床重要影響。目前尚未研究 baricitinib 用於重度肝臟功能不全病人的情形。

年長者

年齡 ≥ 65 歲或 ≥ 75 歲，對於 baricitinib 曝藥量(C_{max} 和 AUC)沒有影響。

兒童族群

尚未確定 baricitinib 用於兒童族群的安全性、療效和藥物動力學(參閱第 4.2 節)。

其他內在因子

體重、性別、種族和族裔，對於 baricitinib 的 PK 沒有臨床重要影響。內在因子對於 PK 參數(AUC 和 C_{max}) 的平均影響，大致落在受試者間 baricitinib 的 PK 變異範圍內。因此，不需要因為這些病人因子而調整劑量。

5.3 臨床前安全性資料

依據安全性藥理學、基因毒性和致癌性的常規試驗所得到的非臨床資料顯示，baricitinib 對人類無特殊危害。在鼯鼠、大鼠和犬實驗內，觀察到淋巴球、嗜酸性球和嗜鹼性球減少，以及免疫系統的器官/組織淋巴耗盡。犬隻暴露至約 7 倍的人體暴露量後，觀察到毛囊蟲症(疥癬)相關的伺機性感染。鼯鼠、大鼠和犬隻暴露至約 6 至 36 倍的人

體暴露量後，觀察到紅血球參數下降。觀察到部分犬隻的胸骨生長板退化，其發生率低且同時對照組動物亦有發生，但是其嚴重程度和劑量作用相關。目前尚不清楚這是否具有臨床關聯性。

在大鼠和兔子生殖毒理實驗中，顯示 **baricitinib** 會降低胎兒生長/體重，並造成骨骼畸形(暴露量分別約為 10 倍和 39 倍的人體暴露量)。在 2 倍人體暴露量下(依據 AUC)，未觀察到胎兒不良作用。

在合併雄/雌大鼠的生育力試驗中，**baricitinib** 會降低整體交配表現(降低生育力和受孕指數)。雌大鼠的黃體和著床處數量下降、著床前受精卵流失以及/或對胚胎於子宮內存活不良作用增加。因為對於雄性大鼠的精子生成(依據組織病理學評估結果)或精液/精子評估指標沒有影響，整體交配表現下降可能是 **baricitinib** 對雌性的影響所致。

可於哺乳大鼠乳汁中測得 **baricitinib**。在週產期前後的發育實驗中，在 4 倍和 21 倍的人體暴露量下，分別觀察到幼鼠體重減輕以及產後存活率下降。

6. 藥物特性

6.1 賦形劑清單

錠劑核心

微晶纖維素(cellulose, microcrystalline)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、甘露醇(mannitol)

膜衣

氧化鐵紅(E172)、卵磷脂(大豆)(E322)、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉、二氧化鈦(E171)

6.2 不相容性

不適用。

6.4 儲存時特殊注意事項

儲存於 30°C 以下。

6.6 棄置特殊注意事項

棄置時無特殊注意事項。

本藥須由醫師處方使用

包裝: 2-1000 顆鋁箔盒裝

愛滅炎 2 毫克 衛部藥輸字第 027288 號

愛滅炎 4 毫克 衛部藥輸字第 027289 號

製造廠: Lilly Del Caribe Inc.

12.6 KM, 65th Infantry Road, Carolina 00985, Puerto Rico

包裝廠: Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

藥商: 台灣禮來股份有限公司

台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised: NOV15, 2017

註冊商標係由美商美國禮來大藥廠授權使用