

®  
اینتیما  
باریسیتینیب

قرص روکش دار

پیش از شروع مصرف اینتیمما® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما در برگیرنده پاسخ شایع‌ترین سؤالات در مورد داروی اینتیمما® است. در صورتی که پاسخ تمامی سؤالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این دفترچه راهنما می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com) مراجعه فرمایید.



## این تیما® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما این تیما® و نام ژنریک آن باریسیتینیب است. این تیما® به دسته‌ای از داروها تعلق دارد که باعث کاهش درد، خشکی و التهاب در بیماری آرتریت روماتوئید (روماتیسم مفصلی) می‌شود. این تیما® می‌تواند به تنهایی و یا همراه با داروهای دیگر در درمان آرتریت روماتوئید (روماتیسم مفصلی) استفاده شود.

این دارو به شکل قرص خوراکی روکش‌دار ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرمی بوده و به صورت بلیسترهای ۷ عددی و در جعبه‌های ۱۴ عددی موجود است.

همه دوزهای ذکر شده ممکن است به صورت همزمان به بازار دارویی عرضه نگردند.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از کراس کارملوز سدیم، منیزیم استئارات، مانیتول و میکرو کریستالین سلولز استفاده شده است.



## این تیما® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

این تیما® در درمان بیماری آرتریت روماتوئید (روماتیسم مفصلی) متوسط تا شدید در بزرگسالان طبق نظر پزشک تجویز می‌گردد.

این تیما® همچنین ممکن است در درمان بیماری‌های دیگری که در اینجا به آن‌ها اشاره نشده است نیز به کار رود.

محدودیت استفاده:

مصرف این تیما® به همراه دیگر مهارکننده‌های جانوس کیناز (JAK Inhibitor)، داروهای بیولوژیک ضدروماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری آرتریت روماتوئید (bDMARDs) و یا همراه با داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی مانند آزاتیوپرین و سیکلوسپورین توصیه نمی‌شود.



## چه افرادی نباید این تیما® را دریافت کنند؟

داروی این تیما® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- سابقه واکنش حساسیتی به باریسیتینیب و یا مواد جانبی موجود در این تیما®
- مصرف هم‌زمان با داروهای بیولوژیک ضدروماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری آرتریت روماتوئید (روماتیسم مفصلی)
- بارداری



## قبل از دریافت داروی اینتیما® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به باریسیتینیب و یا سایر اجزای سازنده‌ی اینتیما® را داشته‌اید.
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین علامتی از حساسیت را تا به حال تجربه کرده‌اید؛ مانند خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو.
- اگر تحت درمان عفونت خاصی هستید، به طور مکرر دچار عفونت می‌شوید و یا میزان گلبول‌های سفید و قرمز خون شما پایین است. علائم عفونت شامل تب، ایجاد زخم، احساس خستگی غیرعادی و یا عفونت‌های دندانی است.
- اگر تا به حال به سل مبتلا شده‌اید یا با فرد مبتلا به سل ارتباط نزدیک داشته‌اید، به پزشک خود اطلاع دهید. اگر اخیراً به سفر رفته‌اید نیز به پزشک خود اطلاع دهید؛ زیرا سل و برخی از عفونت‌های قارچی در مناطق خاصی از جهان بیشتر دیده می‌شوند و ممکن است در طول سفر در معرض این بیماری‌ها قرار گرفته باشید.

- اگر سابقه ابتلا به دیابت، زونا، ایدز، سرطان و هپاتیت B یا C دارید یا در حال حاضر مبتلا هستید.
- اگر مبتلا به آنمی (کم‌خونی) هستید.
- اگر کلسترول خونتان بالاست.
- اگر سابقه‌ی وجود لخته‌ی خونی در رگ‌های پا و ریه دارید.
- اگر سابقه‌ی ابتلا به مشکلات کبدی، کلیوی و ریوی دارید.
- اگر سابقه‌ی ابتلا به التهاب روده و یا زخم‌های معده و روده دارید.
- اگر در حال مصرف داروهایی نظیر آباتاسپت، آدالیمومب، آناکینرا، آزاتیوپرین، سرتولیزومب، سیکلوسپورین، اتانرسپت، گولیمومب، اینفلکسیمب، پروبنسید، ریتوکسیمب، روکسولیتینیب، ساریلومب، توفاسیتینیب و یا توسیلیزومب هستید.
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید.
- اگر در حال مصرف داروی دیگری برای درمان روماتیسم مفصلی هستید.

- اگر به تازگی واکسیناسیون انجام داده‌اید و یا قصد تزریق واکسن دارید.

- اگر در دوران شیردهی هستید و یا قصد انجام این کار را دارید.

- اگر باردار هستید یا قصد باردار شدن دارید؛ زیرا این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود.



### ایمنی مصرف اینتیما® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

مطالعات کافی در رابطه با مصرف اینتیما® در زنان باردار وجود ندارد. مطالعات حیوانی

تراتوژنیک بودن دارو را نشان می‌دهند. توصیه می‌شود این دارو در بارداری استفاده نشود.

زنانی که توانایی بارداری دارند یا مردانی که شریک جنسی آن‌ها توانایی بارداری دارد باید

طی مصرف این دارو از روش‌های مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده کنند. چنانچه

علیرغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. استفاده از روش‌های

پیشگیری از بارداری می‌بایست تا یک ماه پس از دریافت آخرین دوز دارو ادامه یابد. در

خصوص زمان دقیق مورد نیاز برای جلوگیری از بارداری با پزشک خود مشورت نمایید.

اگر در دوران شیردهی هستید، نباید از اینتیما® استفاده کنید زیرا ترشح این دارو به شیر و تاثیر آن

بر نوزاد شناخته شده نیست. در مورد ادامه شیردهی یا مصرف این دارو، پزشک باید تصمیم بگیرد.

## نپا آیا اینتیما® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه،

فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و

یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید؛ زیرا اینتیما®

با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش

اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- BCG (داخل مثانه‌ای)

- بلیمومب

- کلدریبین

- دیپیرون

- ناتالیزومب

- پیمکرولیموس و تاکرولیموس

تداخلات مطرح شده شامل تمام تداخلات دارویی اینتیمما® نمی‌شود، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج یا داروساز مشورت کنید.

**اینتیمما® چگونه تجویز می‌شود؟**

- قرص اینتیمما® را دقیقاً طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف قرص اطلاعات کاملی در اختیار شما قرار می‌دهد.

- قرص اینتیمما® وابسته به شرایط بیمار، با مقادیر متفاوت تجویز خواهد شد. از مصرف مقادیر بیشتر و یا کمتر از میزان تجویز شده توسط پزشک معالج خودداری کنید.

- برای اثربخشی بهتر، دارو را هر روز در زمان‌های ثابت و با یک لیوان آب مصرف کنید.

- قرص اینتیمما® را می‌توانید قبل و یا بعد از غذا مصرف کنید.

- در طول دوره درمان با قرص اینتیمما® پزشک ممکن است برای شما آزمایش خون درخواست کند.



**دوز، فواصل تجویز و طول دوره درمان با اینتیمما® چقدر است؟**

دوز مصرفی اینتیمما® در آرتریت روماتوئید به صورت معمول ۲ میلی‌گرم یک بار در روز است. این میزان بنا به شرایط زمینه‌ای و نتایج آزمایش‌های حین درمان هر بیمار می‌تواند متغیر باشد. پزشک معالج براساس شرایط بالینی بیمار، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد.

در صورت وجود سؤالات بیشتر در این زمینه، با پزشک خود مشورت کنید.



**در صورت مصرف بیش از حد اینتیمما® چه باید کرد؟**

چنانچه اینتیمما® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید (حتی اگر عارضه‌ای مشاهده نمی‌کنید)، بلافاصله به پزشک خود اطلاع دهید و یا به مراکز اورژانس مراجعه نمایید.



**در صورت فراموشی مصرف یک دوز اینتیمما® چه اقدامی باید انجام دهید؟**

- دوز فراموش شده را به محض یادآوری مصرف کنید.

- در صورت نزدیک بودن به زمان مصرف دوز بعدی، دوز فراموش شده را استفاده نکرده و

همانند روند قبل درمان را ادامه دهید.

- از مصرف همزمان دوز فراموش شده و دوز نوبت بعدی خودداری کنید.

- دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مصرف نکنید.

### **طی مصرف اینتیمما® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟**

- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و جراحی، به پزشک و یا دندان‌پزشک خود مصرف داروی اینتیمما® را اطلاع دهید.

- از مصرف دارو بیشتر از طول دوره تعیین شده توسط پزشک بپرهیزید.

- از مصرف دارو کمتر از طول دوره تعیین شده توسط پزشک، حتی در صورت بهبود سریع علائم بپرهیزید؛ زیرا ممکن است سبب بازگشت بیماری و ایجاد مقاومت به دارو شود.

- اینتیمما® ممکن است باعث فعال شدن مجدد عفونت‌هایی مانند زونا شود. اگر سابقه‌ی ابتلا به زونا و دیگر عفونت‌های ویروسی را داشته‌اید، پزشک خود را مطلع کنید. علائم

زونا شامل سردرد، حساسیت به نور، خارش، راش یا تاول‌های دردناک پوستی می‌باشد.

- اینتیمما® ممکن است باعث تشدید هپاتیت B و C شود. به همین دلیل آزمایش‌های هپاتیت B و C انجام می‌شود.

- اینتیمما® ممکن است باعث بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، کلسترول و تری‌گلیسیرید شود.

- در طی درمان با اینتیمما® به طور مرتب پوست خود را از نظر بروز تغییرات ظاهری بررسی کنید.

- این دارو می‌تواند روی نتیجه تست‌های آزمایشگاهی اثر بگذارد. در طی درمان با اینتیمما® پرسنل آزمایشگاه را از مصرف این دارو مطلع سازید.

- قبل از انجام هر نوع واکسیناسیون پزشک خود را مطلع سازید. واکسیناسیون حین مصرف اینتیمما® ممکن است باعث افزایش بروز عفونت و یا اختلال در عملکرد واکنش شود.

- بروز عفونت در طول درمان با اینتیمما® افزایش پیدا می‌کند. دست‌های خود را مرتباً بشویید و از نزدیک شدن به افراد مبتلا به سرماخوردگی و آنفولانزا خودداری کنید. علائم عفونت شامل تب و لرز، عرق کردن، درد ماهیچه‌ای، سرفه، تنگی نفس، کاهش وزن،

قرمزی و التهاب پوست و ایجاد زخم، سوزش در هنگام دفع ادرار، تکرر ادرار و احساس خستگی شدید است.

- این دارو می‌تواند باعث لخته شدن خون در پا یا ریه شود که علائم آن شامل درد و التهاب در ساق پا، درد قفسه سینه و تنگی نفس است.

- اگر باردار هستید و یا قصد باردار شدن دارید، فوراً پزشک خود را مطلع سازید.

- قبل از رانندگی و یا انجام کارهایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند، از عدم اثرگذاری دارو بر هوشیاری خود اطمینان حاصل نمایید.

- پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی اعم از نسخه‌ای و بدون نسخه (گیاهی، مکمل، ویتامین و...) قرار دهید.

### بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- علائم واکنش حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، تورم، تاول، احساس تنگی در قفسه سینه، احساس سختی در تنفس و بلع، تب، گلودرد، سوزش چشم، راش‌های پوستی

قرمز و بنفش که باعث تاول و پوسته پوسته شدن پوست می‌شود.

- در صورت بروز علائم عفونت مانند تب، لرز، سوزش شدید گلو، درد در ناحیه گوش یا سینوس‌ها، سرفه، افزایش میزان خلط و یا خلط رنگی، درد در هنگام تخلیه ادرار، زخم دهانی و تاخیر در ترمیم زخم

- تغییر در سایز و رنگ خال‌ها

- ایجاد توده‌ی پوستی یا رشد آن

- احساس خستگی یا ضعف بسیار شدید

- در صورت بروز علائمی نظیر متورم شدن غدد، تعریق شبانه، تنگی نفس، کاهش وزن ناخواسته

- در صورت بروز علائمی نظیر ورم یا درد شدید معده، استفراغ خونی یا قهوه‌ای رنگ، ناراحتی معده، مدفوع خونی، سیاه و یا قیری رنگ

- در صورت سرگیجه‌ی بسیار شدید یا احساس سبکی در سر

- در صورت بروز علائم لخته شدن خون در عروق پا یا ریه مانند درد، تورم و قرمزی پا، درد قفسه سینه و تنگی نفس، سرفه‌های ناگهانی، سرفه‌های خونی



- در صورت بروز علائم زونا مانند سردرد، حساسیت به نور، احساس گزگز یا بی‌حسی، خارش، راش‌های پوستی دردناک به همراه تاول، زخم‌های دهانی اطراف لب
- در صورتی که متوجه هر اثر نامطلوبی در حین استفاده از دارو شدید، حتماً به پزشک خود اطلاع دهید.

## نپا اینتیما® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

اینتیما® نیز مانند سایر داروها می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. عوارض شایع اینتیما® عبارتند از:

- علائم سرماخوردگی
- درد شکمی
- تبخال

عوارضی که در اینجا نام برده شده است، شامل همه عوارض احتمالی اینتیما® نمی‌شوند.

جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید. ضمناً عوارض جانبی دارو به صورت کامل در بخش ۶ بروشور انگلیسی آورده شده است.

## اینتیما® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟



دارو را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری نمایید.

دارو را جهت محافظت از نور و رطوبت، تا زمان مصرف درون بسته‌بندی اصلی نگهداری نمایید. اینتیما® نباید بعد از تاریخ انقضای درج شده روی آن، مصرف شود. دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

## نکات کلی که ضمن مصرف اینتیما® باید همواره به یاد داشته باشید:



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری‌تان بهبود نیافت و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری

کنید .

- از مصرف اینتیمما® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله اینتیمما® را دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید، سوال کنید. این اقدامات به حفاظت از محیط زیست کمک می‌کند. قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- چنان‌چه در مورد اینتیمما® سؤالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازننگری:

دسامبر ۲۰۲۱ برابر با آذر ۱۴۰۰



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند (نانوالوند)

آدرس: ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

**Inty<sup>y</sup>ma<sup>®</sup>**  
**Baricitinib**

**Film-coated Tablet**

**WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, AND THROMBOSIS**

**SERIOUS INFECTIONS**

Patients treated with BARICITINIB are at risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

If a serious infection develops, interrupt BARICITINIB until the infection is controlled.

**Reported infections include:**

- Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before initiating BARICITINIB and during therapy. If positive, start treatment for latent infection prior to BARICITINIB use.
- Invasive fungal infections, including candidiasis and pneumocystosis. Patients with invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease.
- Bacterial, viral, and other infections due to opportunistic pathogens.

The risks and benefits of treatment with BARICITINIB should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with BARICITINIB including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

#### **MORTALITY**

In a large, randomized, postmarketing safety study in rheumatoid arthritis (RA) patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor comparing another Janus kinase (JAK) inhibitor to tumor necrosis factor (TNF) blockers, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed with the JAK inhibitor.

#### **MALIGNANCIES**

Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with BARICITINIB. In RA patients treated with another JAK inhibitor, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or

past smokers are at additional increased risk.

#### **MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS**

In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk. Discontinue BARICITINIB in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke.

#### **THROMBOSIS**

Thrombosis, including deep venous thrombosis and pulmonary embolism, has been observed at an increased incidence in patients treated with BARICITINIB compared to placebo. In addition, there were cases of arterial thrombosis. Many of these adverse events were serious and some resulted in death. In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of thrombosis was observed when compared with TNF blockers. Avoid BARICITINIB in patients at risk. Patients with symptoms of thrombosis should be promptly evaluated.

## 1. INDICATIONS AND USAGE

### Rheumatoid Arthritis

BARICITINIB is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more tumor necrosis factor (TNF) antagonist therapies.

Limitation of Use: Not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.

## 2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1. Dosage in Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of BARICITINIB is 2 mg once daily. BARICITINIB may be used as monotherapy or in combination with

methotrexate or other DMARDs. BARICITINIB is given orally with or without food.

### 2.2. General Considerations for Administration

- BARICITINIB initiation is not recommended in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) less than 500 cells/mm<sup>3</sup>, absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>, or hemoglobin level less than 8 g/dL.
- Avoid use of BARICITINIB in patients with active, serious infections, including localized infections.

Prior to initiating BARICITINIB, test patients for latent tuberculosis (TB). If positive, start treatment for TB prior to BARICITINIB use.

### 2.3. Dose Modifications Due to Serious Infections and Cytopenias

If a patient develops a serious infection, hold treatment with BARICITINIB until the infection is controlled.

Modify dosage in cases of lymphopenia, neutropenia, or anemia (Tables 1, 2, and 3).

**Table 1: Dose Adjustments for Lymphopenia**

Low Absolute Lymphocyte Count (ALC)	
Lab Value (cells/mm <sup>3</sup> )	Recommendation
ALC greater than or equal to 500	Maintain dose
ALC less than 500	Interrupt BARICITINIB until ALC greater than or equal to 500

**Table 2: Dose Adjustments for Neutropenia**

Low Absolute Lymphocyte Count (ALC)	
Lab Value (cells/mm <sup>3</sup> )	Recommendation
ANC greater than or equal to 1000	Maintain dose
ANC less than 1000	Interrupt BARICITINIB until ANC greater than or equal to 1000

**Table 3: Dose Adjustments for Anemia**

Low Absolute Lymphocyte Count (ALC)	
Lab Value (g/dL)	Recommendation
Greater than or equal to 8	Maintain dose
Less than 8	Interrupt BARICITINIB until hemoglobin greater than or equal to 8

#### **2.4. Dose Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment**

- The recommended dose of BARICITINIB in patients with moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate (GFR) between 30 and 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) is 1 mg once daily. BARICITINIB is not recommended for use in patients with severe renal impairment (estimated GFR of less than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- BARICITINIB is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.

## **2.5. Dose Modifications Due to Drug Interactions**

The recommended dose of BARICITINIB in patients taking strong Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitors, such as probenecid, is 1 mg once daily.

## **3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Film-coated tablets: 1 mg, 2 mg, 4 mg

Not all strengths may be marketed.

## **4. CONTRAINDICATIONS**

- Hypersensitivity to baricitinib or any other component of the formulation
- BARICITINIB must not be used in combination with bDMARDs
- Pregnancy

## **5. WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1. Serious Infections**

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in rheumatoid arthritis patients receiving BARICITINIB. The most common serious infections reported with BARICITINIB included pneumonia, herpes zoster, and urinary tract infection.

Among opportunistic infections, tuberculosis, multidermatomal herpes zoster, esophageal candidiasis, pneumocystosis, acute histoplasmosis, cryptococcosis, cytomegalovirus, and BK virus were reported with BARICITINIB. Some patients have presented with disseminated rather than localized disease, and were often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

Avoid use of BARICITINIB in patients with an active, serious



infections, including localized infections. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating BARICITINIB in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of a serious or an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with BARICITINIB. Interrupt BARICITINIB if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with BARICITINIB should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient; appropriate antimicrobial therapy should be initiated, the patient should be closely monitored, and

BARICITINIB should be interrupted if the patient is not responding to therapy. Do not resume BARICITINIB until the infection is controlled.

#### Tuberculosis

Evaluate and test patients for latent or active infection prior to administration of BARICITINIB. Patients with latent tuberculosis (TB) should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating BARICITINIB.

BARICITINIB should not be given to patients with active TB. Consider anti-TB therapy prior to initiation of BARICITINIB in patients with a history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent TB but who have risk factors for TB infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of TB is recommended to aid in the decision about whether initiating anti-TB therapy is appropriate for an individual patient.

Monitor patients for the development of signs and symptoms of TB, including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy.

#### Viral Reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster), were reported in clinical studies with BARICITINIB. If a patient develops herpes zoster, interrupt BARICITINIB treatment until the episode resolves. The impact of BARICITINIB on chronic viral hepatitis reactivation is unknown. Patients with evidence of active hepatitis B or C infection were excluded from clinical trials. Patients who were positive for hepatitis C antibody but negative for hepatitis C virus RNA were permitted to enroll. Patients with positive hepatitis B surface antibody and hepatitis B core antibody, without hepatitis B surface antigen, were permitted to enroll; such patients should be monitored for expression of hepatitis B virus (HBV) DNA. Should HBV DNA be detected, consult with a hepatologist. Perform

screening for viral hepatitis in accordance with clinical guidelines before starting therapy with BARICITINIB.

#### **5.2. Mortality**

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared with TNF blockers. Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with BARICITINIB.

#### **5.3. Malignancy and Lymphoproliferative Disorders**

Malignancies were observed in clinical studies of BARICITINIB. In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF

blockers. A higher rate of lymphomas was observed in patients treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. A higher rate of lung cancers was observed in current or past smokers treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. In this study, current or past smokers had an additional increased risk of overall malignancies.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with BARICITINIB, particularly in patients with a known malignancy (other than successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy, and patients who are current or past smokers.

#### Non-melanoma skin cancers

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) have been reported in patients treated with BARICITINIB. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer.

#### **5.4. Major Adverse Cardiovascular Events**

In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), and non-fatal stroke was observed with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with BARICITINIB, particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Patients should be informed about the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur. Discontinue BARICITINIB in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke.

## 5.5. Thrombosis

Thrombosis, including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), has been observed at an increased incidence in patients treated with BARICITINIB compared to placebo. In addition, arterial thrombosis events in the extremities have been reported in clinical studies with BARICITINIB. Many of these adverse events were serious and some resulted in death. There was no clear relationship between platelet count elevations and thrombotic events. In a large, randomized, postmarketing safety study of another JAK inhibitor in RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, higher rates of overall thrombosis, DVT, and PE were observed compared to those treated with TNF blockers.

If clinical features of DVT/PE or arterial thrombosis occur, patients should discontinue BARICITINIB and be evaluated promptly and treated appropriately. Avoid BARICITINIB in patients that may be at increased risk of thrombosis.

## 5.6. Gastrointestinal Perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical studies with BARICITINIB, although the role of JAK inhibition in these events is not known.

BARICITINIB should be used with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis). BARICITINIB should be used with caution in patients with diverticular disease and especially in patients chronically treated with concomitant medications associated with an increased risk of diverticulitis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and opioids. Patients presenting with new onset abdominal signs and symptoms should be evaluated promptly for early identification of diverticulitis or gastrointestinal perforation.

## 5.7. Laboratory Abnormalities

Neutropenia - Treatment with BARICITINIB was associated with an increased incidence of neutropenia (ANC less than 1000

cells/mm<sup>3</sup>) compared to placebo. Avoid initiation or interrupt BARICITINIB treatment in patients with an ANC less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>. Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on ANC.

Lymphopenia - ALC less than 500 cells/mm<sup>3</sup> were reported in BARICITINIB clinical trials. Lymphocyte counts less than the lower limit of normal were associated with infection in patients treated with BARICITINIB, but not placebo.

Avoid initiation or interrupt BARICITINIB treatment in patients with an ALC less than 500 cells/mm<sup>3</sup>. Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on ALC.

Anemia - Decreases in hemoglobin levels to less than 8 g/dL were reported in BARICITINIB clinical trials. Avoid initiation or interrupt BARICITINIB treatment in patients with hemoglobin less than 8 g/dL. Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Adjust dosing based on hemoglobin levels.

Liver Enzyme Elevations - Treatment with BARICITINIB was associated with increased incidence of liver enzyme elevation compared to placebo. Increases of ALT  $\geq 5$  times the upper limit of normal (ULN) and increases of AST  $\geq 10$  times the ULN were observed in patients in BARICITINIB clinical trials.

Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. Prompt investigation of the cause of liver enzyme elevation is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury. If increases in ALT or AST are observed and drug-induced liver injury is suspected, interrupt BARICITINIB until this diagnosis is excluded.

Lipid Elevations - Treatment with BARICITINIB was associated with increases in lipid parameters, including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Assessment of lipid parameters should be performed approximately 12 weeks following BARICITINIB initiation.

Manage patients according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

## 5.8. Laboratory monitoring

Laboratory measures and monitoring guidance:

Laboratory Measure	Action	Monitoring Guidance
Lipid parameters	Patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidemia	12 weeks after initiation of treatment and thereafter according to international clinical guidelines for hyperlipidemia
Absolute Neutrophil Count (ANC)	Treatment should be interrupted if ANC < $1 \times 10^9$ cells/L and may be restarted once ANC return above this value	Before treatment initiation and there after according to routine patient management
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	Treatment should be interrupted if ALC < $0.5 \times 10^9$ cells/L and may be restarted once ALC return above this value	
Hemoglobin (Hb)	Treatment should be interrupted if Hb < 8 g/dL and may be restarted once Hb return above this value	
Hepatic transaminases	Treatment should be temporarily interrupted if drug-induced liver injury is suspected	

## 5.9. Vaccinations

No data are available on the response to vaccination with live vaccines in patients receiving BARICITINIB. Use with live, attenuated vaccines during, or immediately prior to, BARICITINIB therapy is not recommended. Prior to initiating BARICITINIB, it is recommended that all patients be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines.

## 5.10. Hypersensitivity

Reactions such as angioedema, urticaria, and rash that may reflect drug hypersensitivity have been observed in patients receiving BARICITINIB, including serious reactions. If a serious hypersensitivity reaction occurs, promptly discontinue BARICITINIB while evaluating the potential causes of the reaction.

## 5.11. Immunosuppressive medicinal products

Combination with biologic DMARDs, biologic immunomodulators or other Janus kinase (JAK) inhibitors is not recommended, as a risk

of additive immunosuppression cannot be excluded.

In rheumatoid arthritis, data concerning use of BARICITINIB with potent immunosuppressive medicinal products (e.g., azathioprine, tacrolimus, ciclosporin) are limited and caution should be exercised when using such combinations.

## 6. ADVERSE REACTIONS

### >10%:

Infection: Infection (29%; serious infection: 1%)

Respiratory: Upper respiratory tract infection (16%)

### 1% to 10%:

Gastrointestinal: Nausea (3%)

Hepatic: Increased serum alanine aminotransferase ( $\geq 3$  x ULN) (2%), increased serum aspartate aminotransferase ( $\geq 3$  x ULN) (1%)

Infection: Herpes zoster infection (1%)

### <1%:

Cardiovascular: Arterial thrombosis

Dermatologic: Acne vulgaris

Hematologic & oncologic: Malignant lymphoma, malignant neoplasm, neutropenia

### Frequency not defined:

Cardiovascular: Venous thrombosis (including deep vein thrombosis and pulmonary embolism)

Endocrine & metabolic: Increased HDL cholesterol, increased LDL cholesterol, increased serum cholesterol, increased serum triglycerides

Gastrointestinal: Esophageal candidiasis

Genitourinary: Urinary tract infection

Hematologic & oncologic: Anemia, lymphocytopenia

Infection: Bacterial infection, BK virus, candidiasis, cryptococcosis, cytomegalovirus disease, fungal infection, histoplasmosis, mycobacterium infection, opportunistic infection, viral infection

Neuromuscular & skeletal: Increased creatine phosphokinase in blood specimen

Renal: Increased serum creatinine

Respiratory: Infection due to an organism in genus Pneumocystis, pneumonia, tuberculosis

Miscellaneous: Reactivation of disease (viral)

### **Postmarketing:**

Dermatologic: Skin rash, urticaria

Gastrointestinal: Gastrointestinal perforation

Hematologic & oncologic: Skin carcinoma

Hypersensitivity: Angioedema, hypersensitivity reaction

## **7. DRUG INTERACTIONS**

### **Risk X (Avoid combination):**

BCG (Intravesical), Belimumab, Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs), Cladribine, Dipyrone, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Talimogene Laherparepvec, Vaccines (Live)

### **Risk D (Consider therapy modification):**

Deferiprone, Echinacea, Fingolimod, Immunosuppressants, Leflunomide, Probenecid, Roflumilast, Sipuleucel-T, Vaccines (Inactivated)

### **Risk C (Monitor therapy):**

5-Aminosalicylic Acid Derivatives, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, COVID-19 Vaccine (Adenovirus Vector), COVID-19 Vaccine (Inactivated Virus), COVID-19



Vaccine (mRNA), Denosumab, Nitisinone, Pidotimod, Pretomanid, Promazine, Smallpox and Monkeypox Vaccine (Live), Tertomotide

## **8. USE IN SPECIAL POPULATIONS**

### **8.1. Pregnancy**

The limited human data on use of BARICITINIB in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. The JAK/STAT pathway has been shown to be involved in cell adhesion and cell polarity which can affect early embryonic development. There are no adequate data from the use of BARICITINIB in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Baricitinib was teratogenic in rats and rabbits. Animal studies indicate that baricitinib may have an adverse effect on bone development in utero at higher dosages. BARICITINIB should only be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Women of childbearing potential and who are planning to father a child should use

contraception methods during treatment with BARICITINIB and discontinue using BARICITINIB 1 month prior to conception.

### **8.2. Lactation**

No information is available on the presence of BARICITINIB in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Baricitinib is present in the milk of lactating rats. Due to species-specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, advise an BARICITINIB-treated woman not to breastfeed.

### **8.3. Females and Males of Reproductive Potential**

#### Fertility

Studies in animals suggest that treatment with BARICITINIB has the potential to decrease female fertility while on treatment, but there was no effect on male spermatogenesis. Since there were no effects on spermatogenesis (as assessed by histopathology) or

semen/sperm endpoints in male rats or mating indices in either sex, the decreased overall mating performance was likely the result of effects on female fertility and/or early pre-implantation embryonic development.

#### **8.4. Pediatric use**

The safety and effectiveness of BARICITINIB in pediatric patients have not been established.

#### **8.5. Geriatric use**

No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

BARICITINIB is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are

more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

#### **8.6. Hepatic impairment**

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. The use of BARICITINIB has not been studied in patients with severe hepatic impairment and is therefore not recommended.

#### **8.7. Renal impairment**

Renal function was found to significantly affect baricitinib exposure. The recommended dose of BARICITINIB in patients with moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate (GFR) between 30 and 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) is 1 mg once daily. BARICITINIB is not recommended for use in patients with severe renal impairment (estimated GFR of less than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

## 9. OVERDOSAGE

Single doses up to 40 mg and multiple doses of up to 20 mg daily for 10 days have been administered in clinical trials without dose-limiting toxicity. Pharmacokinetic data of a single dose of 40 mg in healthy volunteers indicate that more than 90% of the administered dose is expected to be eliminated within 24 hours. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate treatment.

## 10. DESCRIPTION

INTYMA® (BARICITINIB) is a Janus kinase (JAK) inhibitor with the chemical name {1-(ethyl sulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetid-3-yl} acetonitrile. INTYMA® is available as film-coated tablets containing 1, 2, 4 mg baricitinib together with croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose.

## 11. CLINICAL PHARMACOLOGY

### 11.1. Mechanism of Action

Baricitinib is a Janus kinase (JAK) inhibitor. JAKs are intracellular enzymes which transmit signals arising from cytokine or growth factor-receptor interactions on the cellular membrane to influence cellular processes of hematopoiesis and immune cell function. Within the signaling pathway, JAKs phosphorylate and activate Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) which modulate intracellular activity including gene expression. Baricitinib modulates the signaling pathway at the point of JAKs, preventing the phosphorylation and activation of STATs. JAK enzymes transmit cytokine signaling through their pairing (e.g., JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2). In cell-free isolated enzyme assays, baricitinib had greater inhibitory potency at JAK1, JAK2 and TYK2 relative to JAK3. In human leukocytes, baricitinib inhibited cytokine induced STAT phosphorylation mediated by JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, or JAK2/TYK2 with comparable

potencies. However, the relevance of inhibition of specific JAK enzymes to therapeutic effectiveness is not currently known.

### **11.2. Pharmacokinetic**

**Distribution:** Vd: 76 L

**Protein binding:** ~50% (plasma proteins); 45% (serum proteins)

**Metabolite:** Hepatic, primarily via CYP3A4

**Bioavailability:** ~80%

**Half-life elimination:** ~12 hours

**Time to peak, plasma:** ~1 hour

**Excretion:** Urine: ~75% (69% as unchanged drug); feces: ~20% (15% as unchanged drug)

### **11.3. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics: Additional Considerations**

Renal function impairment: AUC increased by 1.41-, 2.22-, 4.05-

and 2.41-fold for mild, moderate, and severe renal impairment, and ESRD (with hemodialysis), respectively.

Hepatic function impairment: For moderate hepatic impairment, AUC and  $C_{max}$  increased by 1.19- and 1.08-fold, respectively.

## **12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING**

### **12.1. How supplied**

INTYMA® is available as film-coated tablets containing 1, 2, 4 mg baricitinib.

7 film-coated tablets of INTYMA® are in a blister and 2 blisters are packaged in one box.

Not all strengths may be marketed.

### **12.2. Storage Conditions**

Store below 30°C. Store in the original package in order to protect from light and moisture.

### 12.3. Handling and Disposal

Do not discard any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of any medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

Any unused product should be discarded in accordance with local requirements.

**Disclaimer:** This leaflet was last approved in March 2021. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use BARICITINIB safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

Last revision: December 2021



**Manufactured by Nano Fanavaran Darouei Alvand (NanoAlvand)**

Address: W. 7<sup>th</sup> St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran

Tel: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

URL: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)