

**BARICITINIB**

# KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Proinflamatuvar kaskat bileşenlerini inhibe eden ajanlar olarak potansiyel tedavi seçenekleri olabilirler.
  - Pandeminin başında antiviral ajanların yanında kullanılacak potansiyel ilaçlar
- FDA tarafından acil kullanım onayı alan baricitinib dışında diğerlerinin klinik çalışmalar dışında kullanımı için henüz yeterli kanıt oluşmamıştır.

*Jorgensen SCJ et al. Pharmacotherapy 2020;40(8):843–856) doi: 10.1002/phar.2438*

*Richardson P et al. Lancet. 2020;395:e30-e31. PubMed: 32032529 DOI: 10.1016/S0140-6736(20) 30304-4. 2.*

*Ceribelli A et al. J Autoimmun. 2020;109:102442*

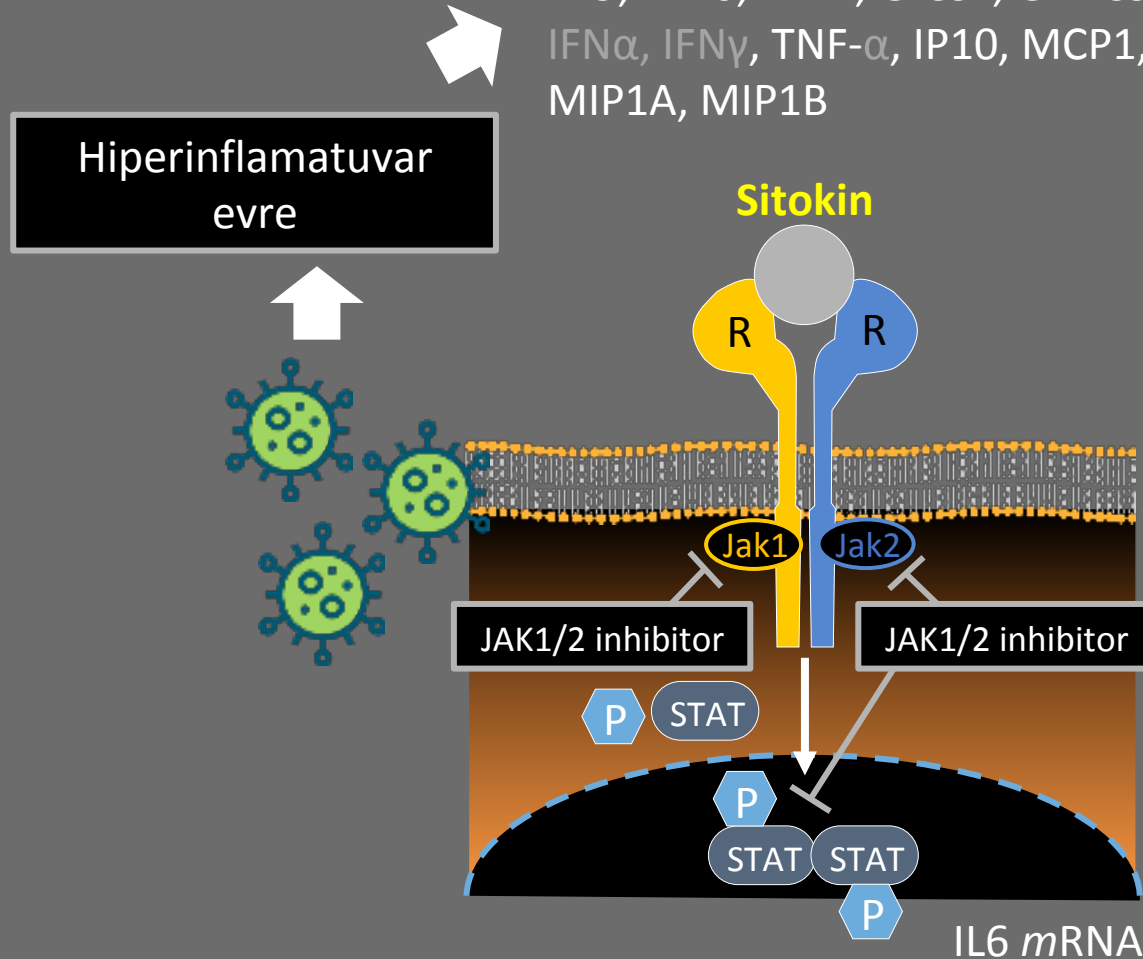
# KINAZ İNHİBİTÖRLERİ

- **Bruton'nun tirozin kinaz inhibitörleri:**
  - Acalabrutinib, ibrutinib ve zanubrutinib;
  
- **Janus Kinaz inhibitörleri:**
  - Ruxolitinib, tofacitinib baricitinib

# JAK1/2 İnhibitörleri

Kanda seviyeleri artar:

IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8,  
IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF,  
IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IP10, MCP1,  
MIP1A, MIP1B

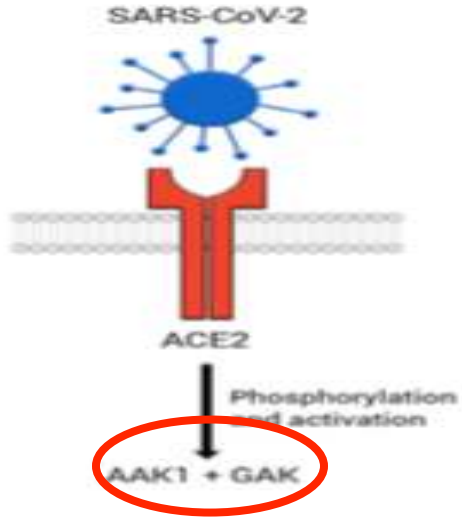


# Baricitinib

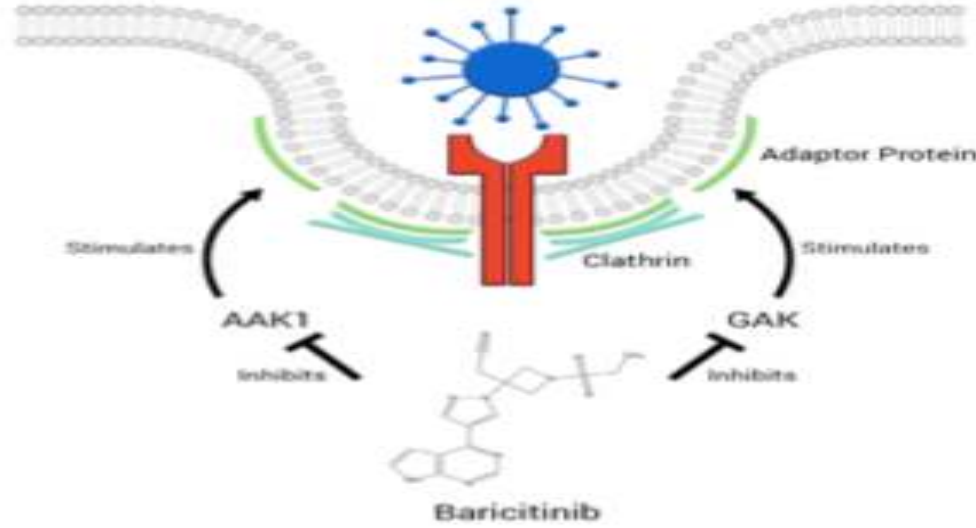
- Preparat adı **Olumiant** olan baricitinib romatolojik hastalıklar için onay almış oral selektif bir JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür.
- Geniş spektrumlu immunsupresif bir ajandır.

- SARS-CoV-2 solunum yolu hücrelerine girebilmek için ACE-2 reseptörünü kullanır.
- Viral endositoz için birkaç faktör gereklidir. “*clathrin, adaptor protein-2 complex (AP2) ve adaptor-associated kinase-1 (AAK1).*”

Step 1



Step 2



Step 3

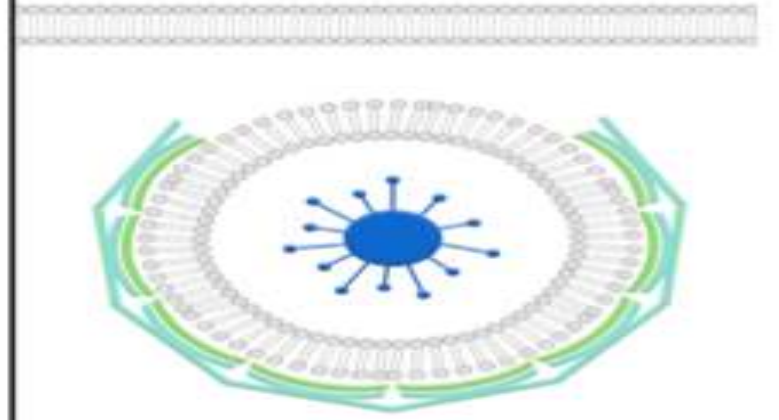
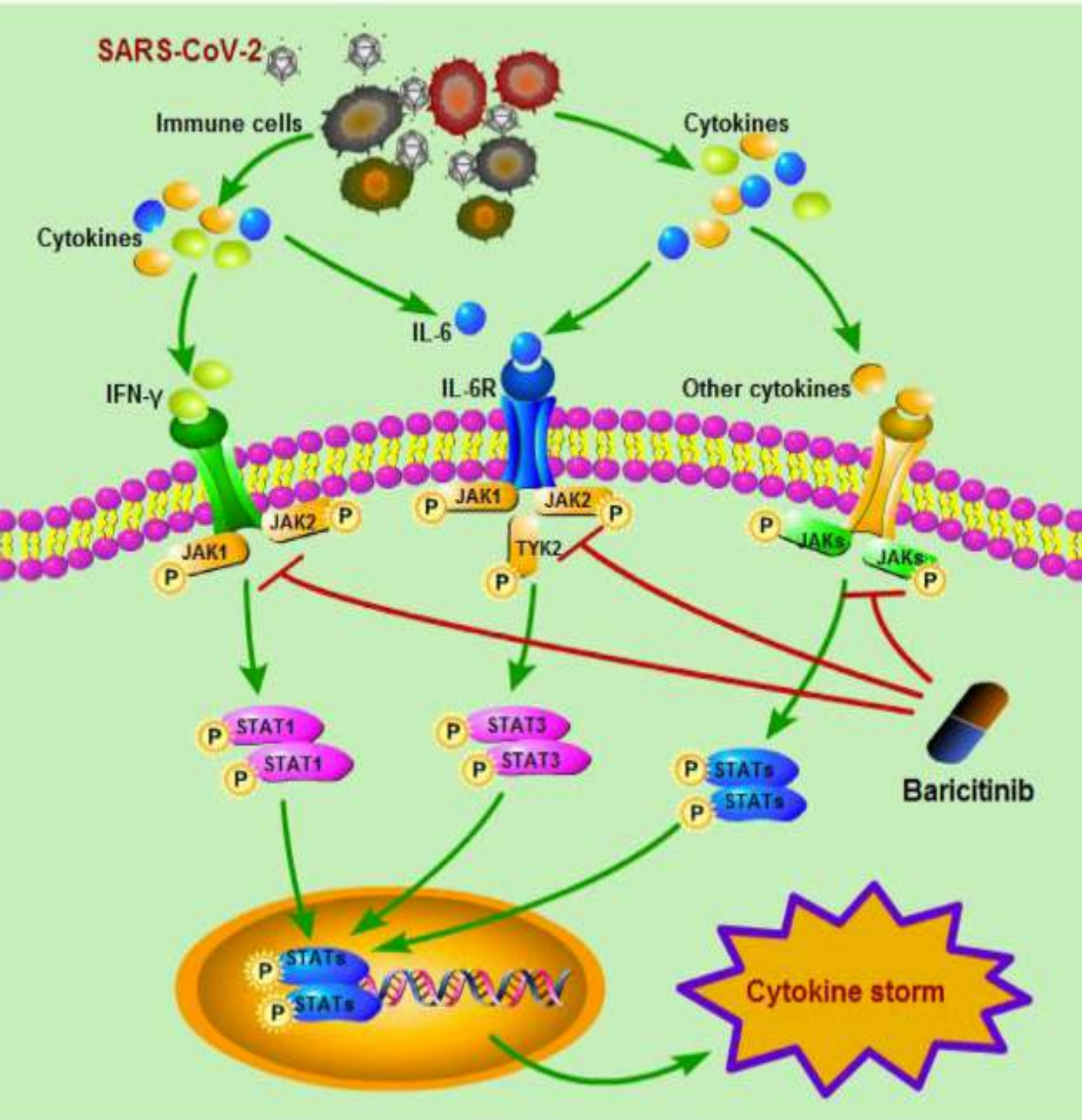


Figure 2. Baricitinib inhibition of viral endocytosis. AAK1 = AP2-associated protein kinase 1; ACE2 = angiotensin-converting enzyme 2; GAK = G-associated kinase; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

- SARS-CoV-2'nin akciğer hücrelerine girişini ve enfekte etmesini **endositoz regülasyonunu** konak AP2- ilişkili protein kinaz 1 ( AAK1) ve siklin G-ilişkili kinaz ( GAK) **inhibe ederek bozar.**

**Teorik olarak antiviral etkinliği vardır.**

JAK inhibitörleri steroide göre daha az yolu etkiler ve potansiyel olarak daha uygun bir yan etki profiline sahiptir. (örn. Miyopati veya deliryum yok)



- Diğer JAK inhibitörleri gibi JAK1/2 kinazı inhibe ederek **çoklu sitokin sinyalinin**( IL-2, IL-6, IL-12 ve interferonlar gibi ) downregülasyonuna neden olur.

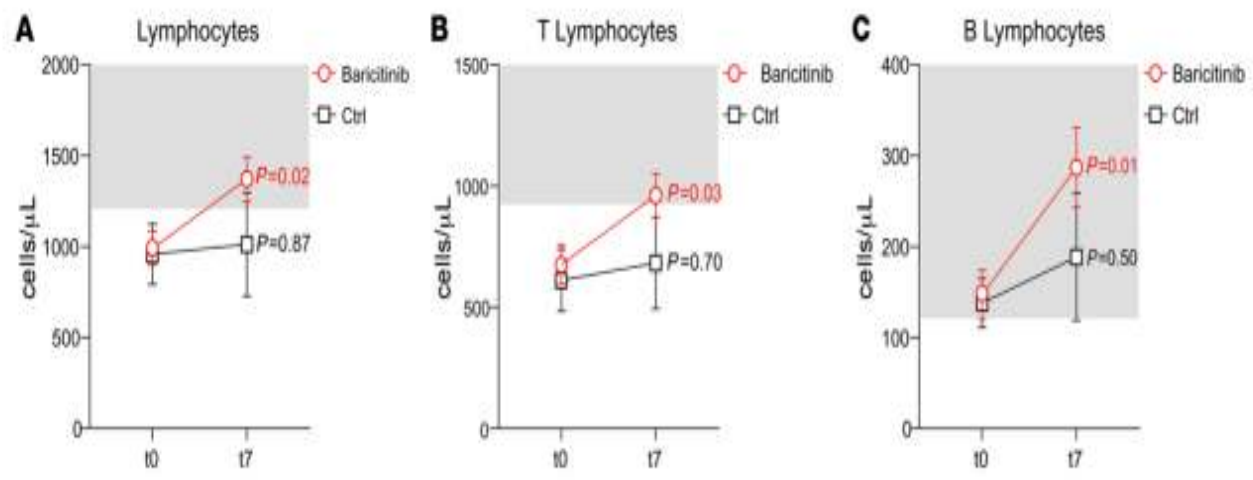
**Anti-inflamatuvar etkinliği vardır.**

# ***Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19***

- Gözlemsel çalışma, COVID-19 pnömonisi olan hastalar
- Baricitinib vs bar
- Baricitinib 2X 4 mg/gün 2 gün
- Takiben 2 X 2mg/gün, 7 gün

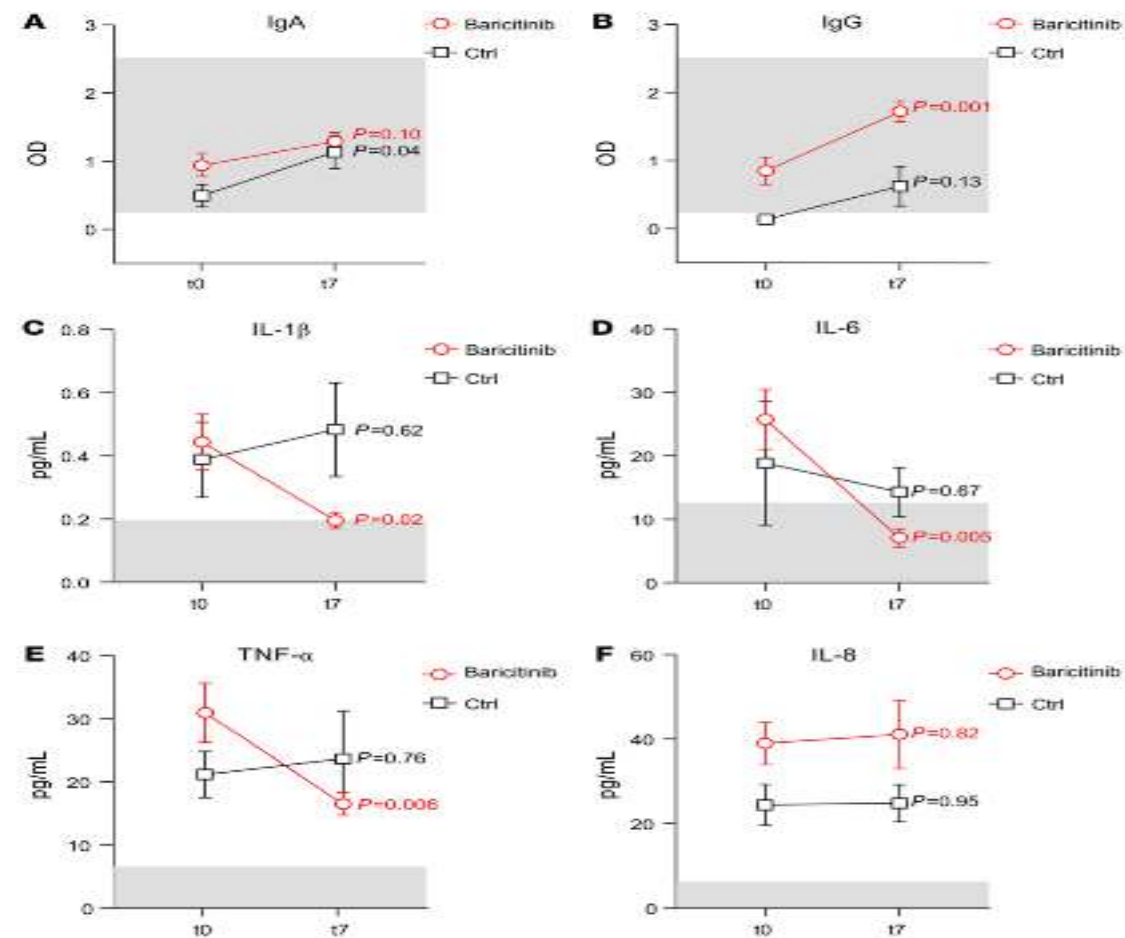
<b>Sonuçlar</b>	<b>Baricitinib (n = 20)</b>	<b>Baricitinib YOK (n = 56)</b>	<b>P Value</b>
Ölüm,n (%)	1 (5)	25 (45)	< .001
ARDS, n (%)	3 (15)	15 (27)	.37
Ortalama hastanede yatış günü *	12 (5-24)	11 (3-46)	.28





**Baricitinib tedavisi kanda lenfosit sayılarını iyileştirir.**

**Baricitinib tedavisi, IgG düzeylerini ve sitokin fırtınasına katkıda bulunan inflamatuvar sitokinlerin üretimini etkiler.**



**The Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-2) at the International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases Antiviral Group's virtual Therapeutics for COVID-19 conference.**

Kalil AC et al DOI: NEJM 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2031994

1. Kol Remdesivir IV + oral baricitinib – 4mg tb / gün
2. Kol Remdesivir + Plasebo

Remdesivir 10 gün

Baricitinib 14 gün

- 29. Günde klinik düzelme
- Taburcu oldu ise 15, 22 ve 29. günde değerlendirme

1. Taburcu zamanını kısaltır – 8
2. Klinik durumda
3. HFO ve non-invazif vent.  
1.51; 95% CI
4. Daha az ölüm – 28.8
5. Ciddi yan etki d

**HFO ve noninvazif ventilasyon  
gerekli olanlarda iyileşme zamanını  
azaltır, klinik durumunu iyileşmeyi  
arttırır.**

for recovery,

(08)

-0.3; P=0.05,

**Ölüm oranlarında en önemli azalmanın görüldüğü gruplar**

Ek oksijen (% 60 daha düşük) veya yüksek akışlı oksijen / non-invaziv ventilasyon (% 43 daha düşük) gerektiren hastalar

FDA NEWS RELEASE

# Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19

For Immediate Release:

November 19, 2020

*Remdesivir ile birlikte acil kullanım onayı*

*Erişkin ve  $\geq 2$  yaş*

*Ek oksijen , invazif MV veya ECMO*

*gerektirenlerde "...*

- Erişkin ve  $\geq 9$  yaş çocuklarda:
  - 4 mg /gün oral
- 2 yaş ile < 9 yaş:
  - 2 mg /gün oral
- Optimal tedavi süresi bilinmiyor.
  - 14 gün veya taburcu olana kadar
- Vermeden önce bakılmalı:
- eGFR, ALT, AST , CBC

# Baricitinib

- Oral olarak 4 mg gün kullanımı önerilen baricitinib oral alımı takiben hızla emilir.
  - 60 dk pik serum seviyesine ulaşır.
- **Biyorararlanımı %79** olup yiyeceklerin buna etkisi minimaldir.
- Hem  $C_{max}$  hem de ( $EAA_{24}$ ) değerleri RA hastalarında sağlıklı deneklere kıyasla sırasıyla ~% 60 ve% 75 artar ve RA hastalarında bireyler arası değişkenlik daha yüksektir.

# Baricitinib

- **Plazma proteinine bağlanma oranı %50** ve bu konsantrasyona bağlı değildir.
- Ortalama dağılım volumu 1,1 L/kg olan ilacın orta derecede dokulara yayılımı olduğu düşünülür.
- Hem filtrasyon hem de aktif sekresyon aracılığı ile renal yolla atılır.
  - Yaklaşık % 75 idrar ile ( % 69 değişmeden) ve % 20 feces ( % 15 değişmeden) atılır.
- Sağlıklı kişilerde **yarı ömrü 6-9 saattir** ve RA hastalarında 12 st kadar çıkabilir.
- Kreatin klirensi < 30 ml/dk olan kişilerde kullanımı önerilmez.
- Hemodiyaliz ile etkili olarak temizlenir.
- ECMO ve devamlı renal replasman tedavisindeki durumu belli değildir

# Baricitinib

- Baricitinib kullanımı sırasında en sık yan etkiler:
  - üst solunum yolu enfeksiyonu (%14-22),
  - baş ağrısı (%11-24)
  - nazofarenjit (%11-18).
- Doza bağlı laboratuvar değişiklikler

# Baricitinib

- Bilinen kontrendike olduğu bir durum yok
- Ciddi enfeksiyon gelişebilir.
- Aktif tbc verme
- COVID—19 dışında başka bir aktif koenfeksiyon varsa kullanımı kar-zarar ile karar ver.
- Tromboemboli riski
  - 19 hastada DVT
  - Profilaksi
- Canlı aşular ile kullanma

Table 4. Laboratory and Clinical Monitoring Parameters While Receiving Baricitinib (adapted from references 10,25,26,39)

- Serum creatinine
- Absolute lymphocyte count<sup>a</sup>
- Absolute neutrophil count<sup>b</sup>
- Hemoglobin<sup>c</sup>
- Platelets
- ALT
- AST
- Bilirubin
- CPK
- LDL/HDL (if prolonged use)
- Signs and symptoms of infection
- Signs and symptoms of thromboembolic events

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate transaminase; CPK = creatine phosphokinase; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein.

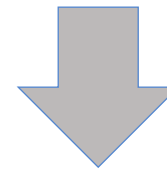
<sup>a</sup>When used for rheumatoid arthritis it is recommended to interrupt therapy when the absolute lymphocyte count falls below 500 cells/mm<sup>3</sup>.

<sup>b</sup>When used for rheumatoid arthritis it is recommended to interrupt therapy when the absolute neutrophil count falls below 1000 cells/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup>When used for rheumatoid arthritis it is recommended to interrupt therapy when hemoglobin falls below 8 g/dl.

CYP450 enzimleri veya ilaç taşıyıcılarının inhibitörü/indükleyicisi değildir.

Birkaç ilaç taşıyıcısının substratıdır.  
P-glikoprotein, BCRP, MATE2-K, OAT3



İlaç etkileşimlerini kontrol et.



# Baricitinib ve Özel Durumlar

## • Gebelik

- Major doğum defekti, düşük riski hakkında çok sınırlı bilgi
  - Potansiyel fayda ve zarar

## • Hepatik yetmezlik:

- Şiddetli KC yetmezliğinde çalışma yok c impairment
  - Potansiyel fayda ve zarar
- İlaça bağlı karaciğer hasarından şüphelenilmediği sürece yüksek aminotransferazlarda önerilen doz ayarlamaları

## • Renal yetmezlik:

- **Diyalizdeki tüm hastalar için önerilmez**; son dönem renal yetmezlik, akut böbrek yetmezliği, eGFR < 15 mL/dk/1.73m<sup>3</sup>
- **2 yaş ile < 9 yaş çocuklarda + eGFR < 30 mL/dk/1.73m<sup>3</sup>- ÖNERİLMEZ**
- **Doz ayarlaması gerekir**
  - Erişkin ve ≥ 9 yaş ve eGFR = 15 to < 60 mL/dk/1.73m<sup>3</sup>
  - 2 ile < 9 yaş ve eGFR = 30 to < 60 mL/dk/1.73m<sup>3</sup>

# Baricitinib

## Renal Yetmezlikte Doz Ayarlama

eGFR, mL/dk/ 1.73m <sup>3</sup>	Öneri
≥ 60	<ul style="list-style-type: none"><li>Doz ayarlamaya gerek yok</li></ul>
30 to < 60	<ul style="list-style-type: none"><li>Erişkin ve ≥ 9 yaş : 2 mg oral günde bir kez</li><li>Pediyatrik hasta 2 ile &lt; 9 yaş : 1mg oral günde bir kez</li></ul>
15 to < 30	<ul style="list-style-type: none"><li>Erişkin ve ≥ 9 yaş : 1 mg oral günde bir kez</li><li>Pediyatrik hasta 2 ile &lt; 9 yaş : <b>ÖNERİLMEZ</b></li></ul>
< 15	<ul style="list-style-type: none"><li><b>ÖNERİLMEZ</b></li></ul>