

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg barisitinibia.

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg barisitinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Hennon vaaleanpunainen, pitkänomainen tabletti, jonka koko on 9,0 x 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”2”.

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä 8,5 mm tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”4”.

Tablettien molemmilla puolilla on painauma.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Olumiant on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilaille, joilla vähintään yksi tautiprosessiin vaikuttava reumalääke on tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty. Olumiant-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa (saatavilla olevat tiedot eri yhdistelmistä, ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

Atooppinen ihottuma

Olumiant on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuispotilaille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa Olumiant-valmisteen käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Nivelreuma

Suosittelut Olumiant-annokset on 4 mg kerran vuorokaudessa. 2 mg annos kerran vuorokaudessa soveltuu esimerkiksi ≥ 75 -vuotiaille potilaille ja saattaa soveltua potilaille, joilla on anamneesissa krooninen tai toistuva infektio. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa voidaan harkita myös potilaille, joilla tautiaktiivisuus on saatu pitkäkestoisesti hallintaan 4 mg annoksella kerran vuorokaudessa ja joiden annosta halutaan pienentää (ks. kohta 5.1).

Atooppinen ihottuma

Suosittelut Olumiant-annokset on 4 mg kerran vuorokaudessa. 2 mg annos kerran vuorokaudessa soveltuu esimerkiksi ≥ 75 -vuotiaille potilaille ja saattaa soveltua potilaille, joilla on anamneesissa krooninen tai toistuva infektio. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa on harkittava potilaille, joilla tautiaktiivisuus on saatu pitkäkestoisesti hallintaan 4 mg annoksella kerran vuorokaudessa ja joiden annosta halutaan pienentää (ks. kohta 5.1).

Olumiant-valmistetta voidaan käyttää yhdessä paikallisesti käytettävien kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Olumiant-valmisteen teho saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään paikallisia kortikosteroidivalmisteita (ks. kohta 5.1). Paikallisesti käytettäviä kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää, mutta niiden käyttö on rajattava ainoastaan herkille ihoalueille kuten kasvoille, kaulalle, taivealueille ja sukuelinten alueelle.

Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla ei havaita hoitovastetta 8 viikon hoidon jälkeen.

Hoidon aloitus

Hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan absoluuttinen lymfosyyttimäärä on alle $0,5 \times 10^9$ solua/l, absoluuttinen neutrofiilimäärä on alle 1×10^9 solua/l tai hemoglobiinipitoisuus on alle 80 g/l. Hoito voidaan aloittaa, kun arvot kohenevat näitä raja-arvoja suuremmiksi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelut annokset on 2 mg kerran vuorokaudessa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min. Olumiant-valmistetta ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Olumiant-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Käyttö yhdessä OAT3:n estäjien kanssa

Suosittelut annokset on 2 mg kerran vuorokaudessa, jos potilas käyttää orgaanisten anionien kuljettaja-proteiini 3:n (OAT3:n) estäjiä, joilla on vahva estopotentiaali, esim. probenesidia (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät

Vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on hyvin niukasti kliinistä kokemusta. Näillä potilailla asianmukainen aloitusannos on 2 mg.

Pediatriiset potilaat

Olumiant-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Olumiant otetaan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Se voidaan ottaa mihin kellonaikaan tahansa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Barisitinibihoidon yhteydessä infektioiden kuten ylähengitystieinfektioiden esiintymistiheys suurenee verrattuna lumehoitoon (ks. kohta 4.8). Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa suurensi infektioiden esiintymistiheyttä verrattuna pelkkään barisitinibihoidon.

Olumiant-hoidon riskit ja hyödyt on punnittava tarkoin ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on aktiivisia, kroonisia tai toistuvia infektiota (ks. kohta 4.2). Jos infektio syntyy, potilaan vointia on seurattava tarkoin ja Olumiant-hoito on tauotettava, mikäli potilas ei reagoi tavanomaiseen hoitoon. Olumiant-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen infektion paranemista.

Tuberkuloosi

Potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta ennen Olumiant-hoidon aloittamista. Olumiant-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi. Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen Olumiant-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin hoitamaton, latentti tuberkuloosi.

Veriarvojen poikkeavuudet

Kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla potilaista ilmoitettiin absoluuttisen neutrofiilimäärän laskua tasolle $< 1 \times 10^9/l$ ja absoluuttisen lymfosyyttimäärän laskua tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$. Hemoglobiini-pitoisuuden laskua tasolle $< 80 \text{ g/l}$ ilmoitettiin alle 1 %:lla potilaista kliinisissä nivelreumatutkimuksissa.

Hoitoa ei saa aloittaa tai hoito on tauotettava, jos rutiiniseurannassa todetaan, että potilaan absoluuttinen neutrofiilimäärä on $< 1 \times 10^9/l$, absoluuttinen lymfosyyttimäärä on $< 0,5 \times 10^9/l$ tai hemoglobiinipitoisuus on $< 80 \text{ g/l}$ (ks. kohta 4.2).

Lymfocytoosin riski on suurentunut iäkkäillä nivelreumapotilailla. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu lymfoproliferatiivisia häiriöitä.

Virusten reaktivaatio

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin virusten reaktivaatiota, mm. herpesvirusten reaktivaatiota (esim. vyöruusu, herpes simplex) (ks. kohta 4.8). Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa vyöruusua ilmoitettiin yleisemmin vähintään 65-vuotiailla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin sekä biologisia että tavanomaisia tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä. Jos potilaalle kehittyy vyöruusu, Olumiant-hoito on tauotettava, kunnes vyöruusu paranee.

Ennen Olumiant-hoidon aloittamista potilaat on seulottava virushepatiittien varalta kliinisten suositusten mukaisella tavalla. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joiden kohdalla oli näyttöä aktiivisesta hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektiosta. Potilaat, joilla hepatiitti C -viruksen vasta-ainetesti oli positiivinen mutta hepatiitti C -viruksen RNA-testi negatiivinen, saivat osallistua

tutkimuksiin. Tutkimuksiin saivat osallistua myös potilaat, joilla hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni-vasta-ainetestistä ja hepatiitti B -viruksen ydinantigeenivasta-ainetestistä olivat positiiviset mutta hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenitestistä oli negatiivinen. Tällaisia potilaita on seurattava hepatiitti B -viruksen (HBV) DNA:n ilmentymisen varalta. Jos HBV:n DNA:ta todetaan, on konsultoitava maksatauteihin erikoistunutta lääkäriä ja selvítettävä, onko hoidon keskeyttäminen aiheellista.

Rokotukset

Barisitinibihoitoa saavien potilaiden reagoinnista elävillä rokotteilla toteutettuihin rokotuksiin ei ole tietoa. Elävien, heikennettyjen rokotteiden anto Olumiant-hoidon aikana tai juuri ennen hoitoa ei ole suositeltavaa. Kaikkien potilaiden rokotukset suositellaan päivittämään ajan tasalle voimassa olevien rokotussuosittelujen mukaisesti ennen Olumiant-hoidon aloittamista.

Lipidit

Barisitinibihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin annosriippuvaista veren lipidiarvojen suurenemista verrattuna lumehoittoon (ks. kohta 4.8). Statiinihoito pienensi suurentuneet LDL-kolesteroliarvot hoitoa edeltävälle tasolle. Lipidiarvot on arvioitava noin 12 viikon kuluttua Olumiant-hoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen potilaiden hoidossa on noudatettava hyperlipidemian kansainvälisiä kliinisiä hoitosuositteluita. Lipidiarvojen suurenemisen vaikutusta sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole selvitetty.

Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Barisitinibihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin annosriippuvaista alaniini-transaminaasiarvojen (ALAT) ja aspartaatti-transaminaasiarvojen (ASAT) suurenemista verrattuna lumehoittoon (ks. kohta 4.8). Alle 1 %:lla kliinisten tutkimusten potilaista ilmoitettiin ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista ≥ 5 ja ≥ 10 kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruiseksi. Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa johti maksan transaminaasiarvojen suurenemiseen useammin kuin pelkkä barisitinibihoito (ks. kohta 4.8).

Jos rutiiniseurannassa todetaan ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista ja epäillään lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, Olumiant-hoito tauotetaan, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois.

Maligniteetit

Nivelreumapotilailla on suurentunut maligniteettien, myös lymfoomien, riski. Immunomoduloivat lääkevalmisteet saattavat suurentaa maligniteettien kuten lymfoomien riskiä. Kliinisten tietojen perusteella ei pystytä arvioimaan maligniteettien mahdollista ilmaantuvuutta barisitinibihoituksen jälkeen. Pitkäaikaisturvallisuutta arvioidaan parhaillaan.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Barisitinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu syviä laskimotukoksia (SLT) ja keuhkoemboliaa (KE). Olumiant-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian riskitekijöitä, kuten korkea ikä, lihavuus, aiemmin sairastettu SLT/KE, potilaan leikkaus ja immobilisaatio. Jos syvien laskimotukosten/keuhkoembolian kliinisiä oireita ilmenee, Olumiant-hoito pitää lopettaa ja viipymättä arvioida potilaan tila sekä aloittaa tarkoituksenmukainen hoito.

Laboratorioarvojen seuranta

Taulukko 1. Laboratorioarvot ja seurantaohjeet

Laboratorioarvo	Toiminta	Seurantaohje
Lipidiarvot	Potilaita hoidetaan hyperlipidemian kansainvälisten kliinisten hoito-suositusten mukaisesti.	12 viikon kuluttua hoidon aloituksesta ja tämän jälkeen hyperlipidemian kansainvälisten kliinisten hoitosuositusten mukaisesti
Absoluuttinen neutrofiilimäärä	Hoito on tauotettava, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on $< 1 \times 10^9/l$. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun absoluuttinen neutrofiilimäärä korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	Ennen hoidon aloittamista ja tämän jälkeen rutiiniseurannan mukaisesti
Absoluuttinen lymfosyyttimäärä	Hoito on tauotettava, jos absoluuttinen lymfosyyttimäärä on $< 0,5 \times 10^9/l$. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun absoluuttinen lymfosyyttimäärä korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	
Hemoglobiini (Hb)	Hoito on tauotettava, jos hemoglobiinipitoisuus on $< 80 \text{ g/l}$. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun hemoglobiinipitoisuus korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	
Maksan transaminaasiarvot	Hoito on tauotettava, jos epäillään lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota.	

Immunosuppressoivat lääkevalmisteet

Tautiprosessiin vaikuttavien biologisten reumalääkkeiden, biologisten immunomodulaattorien ja muiden Janus-kinaasin (JAK) estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä additiivisen immunosuppressoivan vaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Nivelreuman hoidossa barisitinibin käytöstä vahvojen immunosuppressoivien lääkevalmisteiden (esim. atsatiopriinin, takrolimuusin, siklosporiinin) kanssa on niukasti tietoa, ja varovaisuus on tarpeen tällaisia yhdistelmiä käytettäessä (ks. kohta 4.5).

Atooppisen ihottuman hoidossa käyttöä yhdessä siklosporiinin tai muiden voimakkaiden immunosuppressanttien kanssa ei ole tutkittu, eikä samanaikaista käyttöä suositella (ks. kohta 4.5).

Yliherkkyys

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu barisitinibin antoon liittyviä yliherkkyystapauksia. Jos mitään vakavia allergisia tai anafylaktisia reaktioita esiintyy, tulee barisitinibi-hoito lopettaa välittömästi.

Divertikuliitti

Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä lähteistä on ilmoitettu divertikuliittitapauksia ja maha-suolikanavan perforaatiota. Barisitinibia on käytettävä varoen potilailla, joilla on

divertikuliitti, ja etenkin potilailla, joille annetaan samaan aikaan pitkäaikaista hoitoa sellaisilla lääkkeillä, joiden yhteydessä divertikuliitin riski on suurentunut. Tällaisia lääkkeitä ovat ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit ja opioidit. Potilaat, joille ilmaantuu uusia vatsan alueen ongelmiin viittaavia merkkejä ja oireita, on tutkittava nopeasti, jotta divertikuliitti tai maha-suolikanavan perforaatio voitaisiin tunnistaa varhain.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Immunosuppressoivat lääkevalmisteet

Yhdistelmähoitoa tautiprosessiin vaikuttavien biologisten reumalääkkeiden, biologisten immunomodulaattoreiden tai muiden JAK:n estäjien kanssa ei ole tutkittu. Kliinisissä barisitinibitutkimuksissa barisitinibin käyttö nivelreuman hoidossa yhdessä vahvojen immunosuppressoivien lääkevalmisteiden kuten atsatiopriinin, takrolimuusin tai siklosporiinin kanssa oli rajallista, ja additiivisen immunosuppressoivan vaikutuksen riskiä ei voida sulkea pois. Atooppisen ihottuman hoidossa valmisteen käyttöä yhdessä siklosporiinin tai muiden voimakkaiden immunosuppressanttien kanssa ei ole arvioitu, eikä samanaikaista käyttöä suositella (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus barisitinibin farmakokinetiikkaan

Kuljettajaproteiinit

Barisitinibi on *in vitro* orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OATP3:n), P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) ja monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiini (MATE) 2-K:n substraatti. Kliinisen farmakologian tutkimuksessa probenesidin (OAT3:n estäjä, jolla on voimakas estopotentiali) anto suurensi barisitinibin $AUC_{(0-\infty)}$ -arvon noin 2-kertaiseksi, mutta ei vaikuttanut t_{max} - eikä C_{max} -arvoon. Näin ollen suositeltu annos potilaille, jotka käyttävät vahvan estopotentialin omaavia OAT3:n estäjiä kuten probenesidia, on 2 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2). Estopotentialiltaan heikompina OAT3:n estäjien käyttöä ei ole arvioitu kliinisen farmakologian tutkimuksissa. Aihiolääke leflunomidi muuntuu nopeasti teriflunomidiksi, joka on heikko OAT3:n estäjä ja saattaa siten johtaa barisitinibialtistuksen suurenemiseen. Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, joten varovaisuus on tarpeen, kun leflunomidia tai teriflunomidia annetaan samanaikaisesti barisitinibin kanssa. Ibuprofeenin ja diklofenaakin (OAT3:n estäjiä) samanaikainen käyttö voi johtaa barisitinibialtistuksen suurenemiseen, mutta niiden OAT3-toiminnan estopotentiali on probenesidia heikempi eikä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia siis ole odotettavissa. Barisitinibin käyttö yhdessä siklosporiinin (P-gp:n/BCRP:n estäjä) tai metotreksaatin (useiden kuljettajaproteiinien kuten OATP1B1-, OAT1-, OAT3-, BCRP-, MRP2-, MRP3- ja MRP4-kuljettajaproteiinien substraatti) kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi barisitinibialtistukseen.

Sytokromi P450 -entsyymit

Barisitinibi on *in vitro* sytokromi P450 -entsyymien (CYP) 3A4 substraatti, mutta alle 10 % annoksesta metaboloituu hapettumalla. Kliinisen farmakologian tutkimuksissa barisitinibin anto yhdessä ketokonatsolin (vahva CYP3A:n estäjä) kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi barisitinibin farmakokinetiikkaan. Barisitinibin anto yhdessä flukonatsolin (keskivahva CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-toiminnan estäjä) tai rifampisiinin (vahva CYP3A:n induosori) kanssa ei muuttanut barisitinibialtistusta kliinisesti merkittävästi.

Mahan pH-arvoon vaikuttavat aineet

Mahan pH-arvon suurentaminen omepratsolilla ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi barisitinibialtistukseen.

Barisitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Kuljettajaproteiinit

Barisitinibi ei estänyt *in vitro* OAT1-, OAT2-, OAT3-, orgaanisten kationien kuljettajaproteiini (OCT) 2-, OATP1B1-, OATP1B3-, BCRP-, MATE1- ja MATE2-K-toimintaa kliinisesti merkittävässä konsentraatiossa. Barisitinibi saattaa olla kliinisesti merkittävä OCT1:n estäjä, toistaiseksi ei kuitenkaan tunneta selektiivisiä OCT1:n substraatteja, joihin kohdistuvia kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia voitaisiin ennakoida. Kliinisen farmakologian tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä altistuksen muutoksia, kun barisitinibia annettiin yhdessä digoksiinin (P-gp:n substraatti) tai metotreksaatin (useiden kuljettajaproteiinien substraatti) kanssa.

Sytokromi P450 -entsyymit

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa barisitinibin anto yhdessä simvastatiinin, etinyyliestradiolin tai levonorgestreelin (CYP3A:n substraatteja) kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi näiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

JAK/STAT-reitin on todettu osallistuvan solujen adheesioon ja solujen polariteettiin, mikä voi vaikuttaa alkion varhaiskehitykseen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja barisitinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Barisitinibi oli teratogeeninen rotalla ja kaniinilla. Eläintutkimukset viittaavat siihen, että suurempia annostuksia käytettäessä barisitinibilla voi olla haitallinen vaikutus luuston kehitykseen *in utero*.

Olumiant on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon jälkeen. Jos potilas tulee raskaaksi Olumiant-hoidon aikana, vanhemmille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö barisitinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksista saadut saatavilla olevat farmakodynamiikan/toksikologian tiedot ovat osoittaneet, että barisitinibi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, eikä Olumiant-valmistetta saa käyttää imetyksen aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Olumiant-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että barisitinibihoito saattaa heikentää naaraiden hedelmällisyyttä hoidon aikana; hoito ei kuitenkaan vaikuttanut urosten siittiötuotantoon (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Olumiant-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumekontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa, jotka kestivät viikolle 16, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita esiintyi $\geq 2\%$:lla pelkkää Olumiant-hoitoa tai Olumiant-valmisteen ja tavanomaisen synteettisen tautiprosessiin vaikuttavan reumalääkkeen yhdistelmähoitoa

saaneista potilaista, olivat LDL-kolesteroliarvojen suurentuminen (33,6 %), ylähengitystieinfektiot (14,7 %) ja päänsärky (3,8 %). Olumiant-hoidon aikana ilmoitettiin infektioina mm. vyöruusua (1,4 %).

Atooppista ihottumaa koskeneissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka kestivät 16 viikkoa, yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 2 %:lla pelkkää Olumiant-hoitoa tai Olumiant-valmisteen ja paikallisten kortikosteroidivalmisteiden yhdistelmähoitoa saaneista potilaista, olivat samankaltaisia nivelreumatutkimuksissa ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa muuten paitsi LDL-kolesteroliarvon suurentumisen (13,2 %) ja herpes simplex -infektioiden (6,1 %) osalta. Vyöruusua esiintyi hyvin harvinaisena potilailla, jotka saivat barisitinibihoitoa atooppista ihottumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutustaulukko

Nivelreuma

Yhteensä 3 770 potilasta sai Olumiant-hoitoa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa (10 127 potilasvuotta vastaava altistus). Heistä 2 960 nivelreumapotilasta altistui Olumiant-hoidolle vähintään yhden vuoden ajan.

Seitsemän lumekontrolloidun tutkimuksen tiedot yhdistettiin (1 142 potilasta sai 4 mg annoksia kerran vuorokaudessa ja 1 215 potilasta sai lumelääkettä) Olumiant-hoidon turvallisuuden vertaamiseksi lumehoittoon 16 viikon ajalta hoidon aloittamisen jälkeen.

Atooppinen ihottuma

Yhteensä 2 531 potilasta sai Olumiant-hoitoa atooppista ihottumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa (2 247 potilasvuotta vastaava altistus). Heistä 1 106 potilasta, joilla oli atooppinen ihottuma, altistui Olumiant-hoidolle vähintään yhden vuoden ajan.

Viiden lumekontrolloidun tutkimuksen tiedot yhdistettiin (489 potilasta sai 4 mg annoksen kerran vuorokaudessa ja 743 potilasta sai lumelääkettä) Olumiant-hoidon turvallisuuden vertaamiseksi lumehoittoon 16 viikon ajalta hoidon aloittamisen jälkeen.

Taulukko 2. Haittavaikutukset

Arvioitu esiintymistiheys: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Ellei toisin mainita, taulukossa 2 mainittavat esiintymistiheydet perustuvat sekä nivelreuman että atooppisen ihottuman hoidon yhdistettyihin tietoihin; jos esiintymistiheydet eroavat merkittävästi vain toisen käyttöaiheen kohdalla, asia mainitaan alaviitteessä taulukon alla.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot	Vyöruusu ^b Herpes simplex Gastroenteriitti Virtsatieinfektiot Keuhkokuume ^d	
Veri ja imukudos		Trombosytoosi, > 600 x 10 ⁹ /l ^{a, d}	Neutropenia, < 1 x 10 ⁹ /l ^a
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkolesterolemia ^a		Hypertriglyseridemia ^a
Hermosto		Päänsärky	
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi ^d Vatsakipu	Divertikuliitti
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen, $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a, d}}$	ASAT-arvon suureneminen, $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a}}$

Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma Akne ^c	
Immuunijärjestelmä			Kasvojen turvotus, urtikaria
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoveritulppa
Verisuonisto			Syvä laskimotukos
Tutkimukset		Kreatiinikinaasiarvon suureneminen, > 5 x ULN ^{a, c}	Painon nousu

^a Mukana laboratorioseurannassa todetut muutokset (ks. teksti jäljempänä).

^b Vyöruusun esiintymistiheys perustuu kliinisiin nivelreumatutkimuksiin.

^c Aknen esiintymistiheys ja tasolle > 5 x viitevälin yläraja suurentuneiden kreatiinikinaasipitoisuuksien esiintymistiheys perustuvat kliinisten nivelreumatutkimusten ja atooppista ihottumaa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistettyihin tietoihin. Näitä tapahtumia esiintyi melko harvinaisina potilailla, jotka saivat barisitinibia kliinisissä nivelreumatutkimuksissa.

^d Keuhkokuumeen, trombosytoosin (> 600 x 10⁹ solua/l), pahoinvoinnin ja tasolle ≥ 3 x viitevälin yläraja suurentuneiden ALAT-arvojen esiintymistiheydet perustuvat kliinisten nivelreumatutkimusten ja atooppista ihottumaa koskeneiden tutkimusten yhdistettyihin tietoihin. Näitä tapahtumia esiintyi melko harvinaisina potilailla, jotka saivat barisitinibia atooppista ihottumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

Tiettyjen haettavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistö

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla pahoinvoinnin esiintyminen 52 viikon aikana oli yleisempää metotreksaatti- ja Olumiant-yhdistelmähoitoryhmässä (9,3 %) kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (6,2 %) tai pelkkää Olumiant-hoitoa saaneilla (4,4 %). Pahoinvointia esiintyi eniten ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Atooppista ihottumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa pahoinvoinnin esiintymistiheys 16 viikon Olumiant-hoidon aikana oli 0,8 %.

Kontrolloiduissa nivelreumatutkimuksissa vatsakipua esiintyi 16 viikon aikana 2,1 %:lla Olumiant 4 mg -hoitoa saaneista ja 1,4 %:lla lumelääkehoitoa saaneista. Atooppista ihottumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa vatsakivun esiintymistiheys oli samankaltainen. Tapaukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä, niihin ei liittynyt ruoansulatuskanavan infektioperäisiä eikä tulehduksellisia häiriöitä, eivätkä ne johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Infektiot

Nivelreuma

Kontrolloiduissa tutkimuksissa kaikkien infektioiden ilmaantuvuus 16 viikon aikana (≥ 1 tapahtuman kokeneiden potilaiden määrä 100 potilasvuoden altistusta kohti) oli Olumiant-ryhmässä 101 ja lumeryhmässä 83. Useimmat infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Molempia annoksia arvioineissa tutkimuksissa ilmoitettiin 16 viikon aikana infektiota 31,9 %:lla 4 mg annoksia saaneista, 28,8 %:lla 2 mg annoksia saaneista ja 24,1 %:lla lumeryhmäläisistä. Infektioihin liittyneiden haettavaikutusten ilmoitusprosentit olivat Olumiant- ja lumeryhmissä seuraavat: ylähengitystieinfektiot (14,7 % Olumiant-ryhmässä ja 11,7 % lumeryhmässä), virtsatieinfektiot (3,4 % ja 2,7 %), gastroenteriitti (1,6 % ja 0,8 %), herpes simplex (1,8 % ja 0,7 %) ja vyöruusu (1,4 % ja 0,4 %). Aiemmin hoitamattomilla potilailla ylähengitystieinfektioiden esiintyminen 52 viikon aikana oli yleisempää metotreksaatti- ja Olumiant-yhdistelmähoitoryhmässä (26,0 %) kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (22,9 %) tai pelkkää Olumiant-hoitoa saaneilla (22,0 %). Vakavien infektioiden esiintymistiheys oli Olumiant-ryhmässä (1,1 %) samankaltainen kuin lumeryhmässä (1,2 %). Olumiant-ryhmässä yleisimpiä vakavia infektiota olivat vyöruusu ja selluliitti. Vakavien infektioiden esiintymistiheys pysyi vakaana pitkäaikaisen altistuksen aikana. Vakavien infektioiden kokonaisilmaantuvuus kliinisessä tutkimusohjelmassa oli 3,2 vakavaa infektiota 100 potilasvuotta kohti.

Atooppinen ihottuma

Kontrolloiduissa tutkimuksissa kaikkien infektioiden ilmaantuvuus 16 viikon aikana (≥ 1 tapahtuman kokoneiden potilaiden määrä 100 potilasvuoden altistusta kohti) oli Olumiant 4 mg -ryhmässä 155 ja lumelääkeryhmässä 118. Useimmat infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Infektioita ilmoitettiin 16 viikon aikana 31,5 %:lla 4 mg annoksia saaneista, 29,8 %:lla 2 mg annoksia saaneista ja 24,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Infektioihin liittyneiden haittavaikutusten ilmoitusprosentit olivat Olumiant 4 mg- ja lumelääkeryhmissä seuraavat: ylähengitystieinfektiot (17,5 % Olumiant 4 mg -ryhmässä ja 14,1 % lumeryhmässä), virtsatieinfektiot (2,0 % ja 0,8 %), gastroenteriitti (1,2 % ja 0,5 %), herpes simplex (6,1 % ja 2,7 %), vyöruusu (0 % ja 0,3 %) ja keuhkokuume (0 % ja 0,1 %). Atooppisen ihottuman kliinisissä tutkimuksissa infektioiden esiintymistiheys oli yleisesti samaa luokkaa kuin nivelreumapotilailla; poikkeuksia olivat keuhkokuume (melko harvinainen) ja vyöruusu (hyvin harvinainen). Antibioottihoitoa edellyttäen ihoinfektioita esiintyi vähemmän Olumiant 4 mg -ryhmässä (3,4 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,4 %). Vakavien infektioiden esiintymistiheys oli Olumiant 4 mg -ryhmässä sama kuin lumelääkeryhmässä (0,6 %). Vakavien infektioiden kokonaisilmaantuvuus atooppisen ihottuman kliinisessä barisitinihoitoon ohjelmassa oli 2,1 vakavaa infektiota 100 potilasvuotta kohti.

Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Kontrolloiduissa nivelreumatutkimuksissa todettiin 16 viikon aikana alaniinitransaminaasiarvojen (ALAT) ja aspartaattitransaminaasiarvojen (ASAT) suurenemista ≥ 3 x viitevälin ylärajan suuruiseksi 1,4 %:lla ja 0,8 %:lla Olumiant-hoitoa saaneista ja 1,0 %:lla ja 0,8 %:lla lumehoitoa saaneista.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla tällaista maksa-arvojen suurenemista esiintyi useammin, jos Olumiant-valmistetta käytettiin yhdessä potentiaalisesti maksatoksisten lääkevalmisteiden kuten metotreksaatin kanssa. 52 viikon aikana tapahtunut ALAT- ja ASAT-arvojen suureneminen tasolle ≥ 3 x viitevälin yläraja oli yleisempää metotreksaatin ja Olumiant-valmisteen yhdistelmähoitoa käytettäessä (7,5 % ja 3,8 %) kuin pelkkää metotreksaattia käytettäessä (2,9 % ja 0,5 %) tai pelkkää Olumiant-hoitoa käytettäessä (1,9 % ja 1,3 %).

Kontrolloiduissa atooppisen ihottuman tutkimuksissa todettiin 16 viikon aikana ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista ≥ 3 x viitevälin ylärajan suuruiseksi melko harvoin, 0,2 %:lla ja 0,5 %:lla Olumiant 4 mg -hoitoa saaneista ja 0,8 %:lla ja 0,8 %:lla lumelääkehoitoa saaneista.

Kaikissa käyttöaiheissa annosriippuvaista ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista ilmoitettiin myös yli 16 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasiarvojen suureneminen oli oireetonta ja ohimenevää. ALAT-/ASAT-arvojen suurenemisen luonne ja ilmaantuvuus pysyivät stabiileina ajan mittaan, myös pitkäkestoisen jatkotutkimuksen aikana.

Lipidiarvojen suureneminen

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa barisitinihoidon yhteydessä esiintyi annosriippuvaista lipidiarvojen kuten kokonaiskolesteroli-, triglyseridi-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen suurenemista. LDL/HDL-suhde ei muuttunut. Arvojen suurenemista todettiin 12 viikon kohdalla, ja arvot pysyivät tämän jälkeen stabiilisti lähtötasoa suurempina, myös pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa.

Molempia annoksia arvioineissa tutkimuksissa havaittiin annosvastesuhde: kokonaiskolesteroliarvon suurenemista tasolle $\geq 5,17$ mmol/l ilmoitettiin 16 viikon aikana 48,8 %:lla 4 mg annoksia saaneista, 34,7 %:lla 2 mg annoksia saaneista ja 17,8 %:lla lumeryhmäläisistä.

Statiinihoito pienensi suurentuneet LDL-kolesteroliarvot hoitoa edeltävälle tasolle.

Kliinisissä atooppisen ihottuman tutkimuksissa barisitinihoidon yhteydessä esiintyi lipidiarvojen, kuten kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen, suurenemista. Arvojen suureneminen havaittiin viikon 12 kohdalla, ja kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin keskiarvot suurenivat viikolle 52 asti. LDL/HDL-suhde ei suurentunut. Kontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu

annos-vastesuhdetta enintään 16 viikon kuluessa kokonaiskolesteroliarvojen, LDL-kolesteroliarvojen eikä HDL-kolesteroliarvojen suhteen. Triglyseridiarvot eivät suurentuneet.

Kontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin 16 viikon aikana seuraavat esiintymistiheydet Olumiant 4 mg- ja lumelääkeryhmissä:

- Kokonaiskolesteroliarvon suureneminen tasolle $\geq 5,17$ mmol/l:
 - Nivelreuma: 49,1 % ja 15,8 %
 - Atooppinen ihottuma: 20,7 % ja 10,0 %
- LDL-kolesteroliarvon suureneminen tasolle $\geq 3,36$ mmol/l:
 - Nivelreuma: 33,6 % ja 10,3 %
 - Atooppinen ihottuma: 13,2 % ja 6,3 %
- HDL-kolesteroliarvon suureneminen tasolle $\geq 1,55$ mmol/l:
 - Nivelreuma: 42,7 % ja 13,8 %
 - Atooppinen ihottuma: 25,3 % ja 14,7 %
- Triglyseridiarvon suureneminen tasolle $\geq 5,65$ mmol/l:
 - Nivelreuma: 0,4 % ja 0,5 %
 - Atooppinen ihottuma: 0,7 % ja 0,8 %

Kreatiinikinaasi

Kontrolloiduissa nivelreumatutkimuksissa esiintyi melko harvinaisena kreatiinikinaasiarvojen suurenemista 16 viikon aikana. Arvojen merkittävää suurenemista (> 5 x viitevälin yläraja) todettiin 0,8 %:lla Olumiant-hoitoa saaneista ja 0,3 %:lla lumehoitoa saaneista. Kreatiinikinaasiarvojen suurenemisessa tasolle ≥ 5 x normaali viitevälin yläraja todettiin annosvastesuhde; arvojen suurenemista esiintyi 16 viikon kohdalla 1,5 %:lla 4 mg annoksia saaneista, 0,8 %:lla 2 mg annoksia saaneista ja 0,6 %:lla lumeryhmäläisistä.

Kontrolloiduissa atooppisen ihottuman tutkimuksissa kreatiinikinaasiarvojen suureneminen 16 viikon aikana oli yleistä, ja sitä todettiin 3,3 %:lla Olumiant 4 mg -hoitoa saaneista, 2,5 %:lla Olumiant 2 mg -hoitoa saaneista ja 1,9 %:lla lumehoitoa saaneista. Kaikissa käyttöaiheissa tämä oli useimmiten ohimenevää eikä edellyttänyt hoidon lopettamista.

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa ja atooppista ihottumaa arvioineissa tutkimuksissa ei todettu vahvistettuja raskauden komplikaatioita. Kreatiinikinaasiarvojen suurenemista todettiin 4 viikon kohdalla. Arvot pysyivät tämän jälkeen vakaina ja lähtötasoa suurempina, myös pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa.

Neutropenia

Kontrolloiduissa nivelreumatutkimuksissa ja atooppista ihottumaa koskeneissa tutkimuksissa neutrofiiliarvojen pienenemistä tasolle $< 1 \times 10^9/l$ esiintyi 16 viikon aikana 0,2 %:lla Olumiant-hoitoa saaneista ja 0 %:lla lumehoitoa saaneista. Neutrofiiliarvojen pienenemisen ja vakavien infektioiden esiintymisen välillä ei ollut selvää yhteyttä. Kliinisissä tutkimuksissa hoito kuitenkin keskeytettiin, jos absoluuttinen neutrofiiliarvo oli $< 1 \times 10^9/l$. Neutrofiiliarvojen pienenemisen profiili ja ilmaantuvuus pysyivät vakaina ja arvot ajan mittaan lähtötasoa pienempinä, myös pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa.

Trombosytoosi

Kontrolloiduissa nivelreumatutkimuksissa trombosyyttiäriarvojen suurenemista tasolle $> 600 \times 10^9/l$ esiintyi 16 viikon aikana 2,0 %:lla 4 mg Olumiant-hoitoa saaneista ja 1,1 %:lla lumehoitoa saaneista. Atooppista ihottumaa koskeneissa kontrolloiduissa tutkimuksissa trombosyyttiäriarvojen suurenemista tasolle $> 600 \times 10^9$ solua/l esiintyi 16 viikon aikana 0,6 %:lla Olumiant 4 mg -hoitoa saaneista ja 0 %:lla lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Trombosytoosia esiintyi atooppisen ihottuman tutkimuksissa melko harvoin, ja sen esiintymistiheys oli pienempi kuin nivelreumapotilailla.

Trombosyyttiäriarvojen suurenemisen ja tromboottisten haittatapahtumien välillä ei todettu yhteyttä. Trombosyyttiäriarvojen suurenemisen profiili ja ilmaantuvuus pysyivät vakaina ja arvot ajan mittaan lähtötasoa suurempina, myös pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu enintään 40 mg kerta-annoksia ja toistuvina annoksina enintään 20 mg annoksia päivittäin 10 päivän ajan ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Haittatapahtumat vastasivat pienemmillä annoksilla todettuja haittatapahtumia, eikä spesifistä toksisuutta todettu. Terveillä vapaaehtoisilla saadut tiedot 40 mg kerta-annoksen farmakokinetiikasta viittaavat siihen, että oletettavasti yli 90 % annetusta annoksesta eliminoituu 24 tunnissa. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa seurata potilaan vointia haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta. Jos haittavaikutuksia kehittyy, potilasta hoidetaan asianmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA37

Vaikutusmekanismi

Barisitinibi on selektiivinen, reversiibeli Janus-kinaasien 1 ja 2 (JAK1 ja JAK2) estäjä. Eristetyillä entsyymeillä tehdyissä kokeissa barisitinibi esti JAK1:n, JAK2:n, tyrosiinikinaasi 2:n ja JAK3:n toimintaa. IC₅₀-pitoisuudet olivat 5,9 nM (JAK1), 5,7 nM (JAK2), 53 nM (tyrosiinikinaasi 2) ja > 400 nM (JAK3).

Janus-kinaasit (JAK) ovat entsyymejä, jotka välittävät solun pintareseptoreista solunsisäisiä signaaleja useille sytokiineille ja kasvutekijöille, jotka osallistuvat hematopoieesiin, tulehdukseen ja immuunitoimintaan. Solunsisäisessä signalointireitissä JAK-entsyymit fosforyloivat ja aktivoivat STAT-transkriptiotekijöitä (signal transducer and activator of transcription), jotka käynnistävät geenien ilmentymisen solussa. Barisitinibi moduloi näitä signalointireittejä estämällä osittain JAK1- ja JAK2-entsyymitoimintaa, mikä vähentää STAT-transkriptiotekijöiden fosforylaatiota ja aktivoitumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

IL-6:n indusoiman STAT3:n fosforylaation esto

Barisitinibin anto johti annosriippuvaiseen IL-6:n indusoiman STAT3:n fosforylaation estoon terveiden henkilöiden kokoveressä. Suurin estovaikutus todettiin 2 tunnin kohdalla lääkkeen annosta, ja tilanne palautui lähelle lähtötasoa 24 tuntiin mennessä.

Immunoglobuliinit

IgG-, IgM-, ja IgA-immunoglobuliinien pitoisuuksien keskiarvot seerumissa pienivät 12 viikon kuluessa Olumiant-hoidon aloittamisesta ja pysyivät vakaalla, lähtöarvoa pienemmällä tasolla vähintään 104 viikkoon asti. Useimmilla potilailla immunoglobuliinipitoisuudet pysyivät muutoksesta huolimatta normaalilla viitealueella.

Lymfosyytit

Absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo suureni 1 viikon kuluessa Olumiant-hoidon aloittamisesta, palasi lähtötasolle viikkoon 24 mennessä ja pysyi sitten vakaana vähintään 104 viikkoon asti. Useimmilla potilailla lymfosyyttimäärät pysyivät muutoksesta huolimatta normaalilla viitealueella.

C-reaktiivinen proteiini

Nivelreumapotilailla todettiin C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuksien pienenemistä seerumissa jo 1 viikon kuluttua Olumiant-hoidon aloittamisesta. Muutos säilyi koko lääkkeen käytön ajan.

Kreatiniini

Nivelreumapotilailla barisitinibi johti seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemiseen keskimäärin 3,8 µmol/l kahden hoitoviikon jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen. Tämän jälkeen kreatiniinipitoisuudet pysyivät vakaina 104 hoitoviikkoon asti. Ilmiö voi johtua siitä, että barisitinibi estää kreatiniinin erittymistä munuaistubuluksissa. Seerumin kreatiniinipitoisuuteen perustuvat glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) arviot saattavat siis pienentyä hiukan, vaikka varsinaista munuaistoiminnan heikkenemistä ei tapahdu eikä munuaishaittatapahtumia esiinny. Samanlaisia havaintoja on tehty atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla. Atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla barisitinibihoitoon liittyi kystatiini C -pitoisuuden (jota käytetään myös glomerulusten suodatusnopeuden arviointiin) pienenemistä 0,1 mg/l viikolla 4. Arvot eivät pienentyneet enempää viikkoon 16 mennessä.

Ihon in vitro -mallit

Ihmisen ihon *in vitro* -mallissa, jota käsiteltiin proinflammatorisilla sytokiineilla (IL-4, IL-13, IL-31), barisitinibi vähensi epidermiksen keratinosyyttien pSTAT3:n ilmentämistä ja lisäsi filaggrinin ilmentämistä. Filaggriniiniproteiini osallistuu ihon läpäisyesteen toimintaan ja atooppisen ihottuman patogeneesiin.

Rokotteita koskeva tutkimus

Barisitinibin vaikutusta inaktivoituja osia sisältävien rokotteiden humoraaliseen vasteeseen arvioitiin tutkimuksessa, jossa stabiilia 2 mg:n tai 4 mg:n barisitinibi-hoitoa saaneet 106 nivelreumapotilasta saivat inaktivoitua pneumokokki- tai tetanus-rokotetta. Suurin osa näistä potilaista (n = 94) sai samaan aikaan metotreksaattihoitoa. Yhteensä ryhmän pneumokokki-rokotetta saaneista potilaista 68,0 % (95 % lv: 58,4 %, 76,2 %) saavutti riittävän IgG immuunivasteen. Tetanus-rokotetta saaneista potilaista 43,1 % (95 % lv: 34,0 %, 52,8 %) saavutti riittävän IgG immuunivasteen.

Kliininen teho

Nivelreuma

Kerran vuorokaudessa otettavan Olumiant-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin neljässä vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joiden potilailla oli vuoden 2010 ACR/EULAR-kriteereillä diagnosoitu keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma (ks. taulukko 3). Tutkimukseen voitiin ottaa yli 18-vuotiaita potilaita. Heillä tuli olla lähtötilanteessa vähintään 6 aristavaa ja 6 turvonnutta niveltä. Kaikki potilaat, jotka suorittivat nämä tutkimukset loppuun, saivat siirtyä pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen, jossa hoitoa jatkettiin enintään 4 vuotta.

RA-BEGIN-tutkimus, johon osallistuneet potilaat eivät olleet saaneet aiempaa metotreksaattihoitoa, tukee valmisteen käyttöä potilailla, joilla muut tautiprosessiin vaikuttavat reumalääkkeet ovat tuottaneet riittämättömän vasteen tai olleet huonosti siedettyjä (ks. kohta 4.1).

Taulukko 3. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto

Tutkimuk- sen nimi (Kesto)	Populaatio (Määrä)	Hoitoryhmät	Keskeiset tulosmuuttujat (tiivistelmä)
RA-BEGIN (52 viikkoa)	Ei aiempaa metotreksaattihoitoa ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg x 1 • Olumiant 4 mg x 1 + metotreksaatti • Metotreksaatti 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensisijainen päätetapahtuma: ACR20-vaste viikolla 24 • Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) • Taudin radiologinen eteneminen (mTSS) • Vähäinen tautiaktiivisuus ja remissio (SDAI)
RA-BEAM (52 viikkoa)	Metotreksaattilla riittämätön vaste ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg x 1 • Adalimumabi, 40 mg ihon alle 2 viikon välein • Lumelääke <p>Kaikilla potilailla taustahoitona metotreksaatti</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensisijainen päätetapahtuma: ACR20-vaste viikolla 12 • Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) • Taudin radiologinen eteneminen (mTSS) • Vähäinen tautiaktiivisuus ja remissio (SDAI) • Niveljäykkyys aamuisin
RA-BUILD (24 viikkoa)	Tavanomaisella reumalääkkeellä riittämätön vaste ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg x 1 • Olumiant 2 mg x 1 • Lumelääke <p>Taustahoitona tavanomainen reumalääke,⁵ jos tavanomainen reumalääke käytössä vakaana annoksena tutkimukseen-ottohetkellä</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensisijainen päätetapahtuma: ACR20-vaste viikolla 12 • Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) • Vähäinen tautiaktiivisuus ja remissio (SDAI) • Taudin radiologinen eteneminen (mTSS) • Niveljäykkyys aamuisin
RA-BEACON (24 viikkoa)	TNF:n estäjillä riittämätön vaste ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg x 1 • Olumiant 2 mg x 1 • Lumelääke <p>Taustahoitona tavanomainen reumalääke⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensisijainen päätetapahtuma: ACR20-vaste viikolla 12 • Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) • Vähäinen tautiaktiivisuus ja remissio (SDAI)

Lyhenteet: x 1 = kerran vuorokaudessa; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score

¹ Potilaat olivat saaneet alle 3 annosta metotreksaattia eivätkä olleet saaneet mitään muita tavanomaisia tai biologisia tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä.

² Potilaalla riittämätön vaste metotreksaattiin (+/- muihin tavanomaisiin tautiprosessiin vaikuttaviin reumalääkkeisiin); ei aiempaa biologista lääkitystä.

³ ≥ 1 tavanomainen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke tuottanut potilaalle riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty; ei aiempaa biologista lääkitystä.

⁴ ≥ 1 biologinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke (mukaan lukien vähintään 1 TNF:n estäjä) tuottanut potilaalle riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty.

⁵ Yleisimpiä samanaikaisesti käytettyjä tavanomaisia tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä olivat metotreksaatti, hydroksiklorokiini, leflunomidi ja sulfasalatsiini.

Kliininen vaste

Kaikissa tutkimuksissa Olumiant 4 mg x 1 -hoitoa saaneet saavuttivat tilastollisesti merkitsevästi suuremman ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteen viikolla 12 kuin lume-, metotreksaatti- tai adalimumabihoitoa saaneet (ks. taulukko 4). Teho alkoi kaikilla mittareilla mitattuna nopeasti ja jo viikolla 1 saavutettiin merkitsevästi parempi hoitovaste. Potilailla todettiin jatkuva, pitkäkestoinen hoitovaste; ACR20/50/70-vasteet säilyivät vähintään 2 vuoden ajan, myös pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa.

Olumiant 4 mg -hoito paransi merkitsevästi ACR-vasteen kaikkien yksittäisten osa-alueiden tuloksia sekä ainoana lääkkeenä että yhdessä tavanomaisten reumalääkkeiden kanssa käytettynä (mm. aristavien ja turvonneiden nivelten määrät, potilaan ja lääkärin yleisarviot, HAQ-DI, kivun arviointi ja CRP) verrattuna lumehoitoon tai pelkkään metotreksaattihoitoon. RA-BEAM-tutkimuksessa Olumiant-hoidolla saavutettiin merkitsevästi paremmat tulokset kuin adalimumabihoidolla viikoilla 12, 24 ja 52, kun arviointiperusteina käytettiin potilaan ja lääkärin yleisarvioita, HAQ-DI-arvoa, kivun arviointia ja CRP-arvoja.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa metotreksaatin käyttö ei ollut välttämätöntä, 501 tutkittavaa, jotka oli satunnaistettu saamaan joko 2 mg tai 4 mg barisitiniä, sai taustahoitona metotreksaattia, ja 303 sai muuta tavanomaista tautiprosessiin vaikuttavaa reumalääkettä kuin metotreksaattia (noin puolet yhdessä metotreksaatin kanssa ja puolet ilman metotreksaattia). Näillä tutkittavilla yleisimpiä samanaikaisesti käytettyjä tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä olivat metotreksaatti (79 % potilaista), hydroksiklorokiini (19 %), leflunomidi (11 %) ja sulfasalatsiini (9 %). Merkittäviä teho- ja turvallisuuseroja ei havaittu, kun potilaat ryhmiteltiin alaryhmiin barisitinin ohella käytetyn reumalääketyypin perusteella.

Remissio ja vähäinen tautiaktiivisuus

Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus Olumiant 4 mg -hoitoa saaneista kuin lume- tai metotreksaattihoitoa saaneista saavutti remission (määritelmä: SDAI \leq 3,3 ja CDAI \leq 2,8) viikoilla 12 ja 24 (taulukko 4).

Kaikissa 4 tutkimuksessa merkitsevästi suurempi osuus Olumiant 4 mg hoitoa saaneista kuin lume- tai metotreksaattihoitoa saaneista saavutti vähäisen tautiaktiivisuuden tai remission (DAS28-lasko tai DAS28-hsCRP \leq 3,2 ja DAS28-lasko tai DAS28-hsCRP $<$ 2,6) viikoilla 12 ja 24.

Lumehoitoa paremmat remissioprosentit todettiin jo viikolla 4. Kun pitkäkestoisen jatkotutkimuksen tiedot otettiin huomioon, remissioprosentit ja vähäisen tautiaktiivisuuden prosenttiosuudet säilyivät vähintään 2 vuoden ajan.

Taulukko 4: Vaste, remissio ja fyysinen toimintakyky

Tutkimus	RA-BEGIN Ei aiempaa metotreksaattihoitoa			RA-BEAM Metotreksaattilla riittämätön vaste			RA-BUILD Tavanomaisella reuma- lääkkeellä riittämätön vaste / huono siedettävyyys			RA-BEACON TNF:n estäjällä riittämätön vaste / huono siedettävyyys		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	Lume	OLU 4 mg	ADA 40 mg 2 viikon välein	Lume	OLU 2 mg	OLU 4 mg	Lume	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Viikko 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Viikko 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Viikko 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Viikko 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***†}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Viikko 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Viikko 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Viikko 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Viikko 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Viikko 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Viikko 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***†}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Viikko 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Viikko 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-lasko ≤ 3,2:												
Viikko 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Viikko 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Viikko 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Viikko 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Viikko 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Viikko 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Viikko 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Viikko 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Viikko 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI-pisteiden pienin kliinisesti merkittävä muutos (HAQ-DI-pisteet pienentyneet ≥ 0,30):												
Viikko 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Viikko 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Viikko 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Huom. Vasteen saavuttaneiden osuudet kunakin ajankohtana perustuvat kyseiseen hoitoon alun perin satunnaistettujen potilaiden määrään (N). Jos potilas keskeytti tutkimuksen tai sai varahoitoa, tämän jälkeen katsottiin, että hän ei ollut saavuttanut vastetta.

Lyhenteet: ADA = adalimumabi; MTX = metotreksaatti; OLU = Olumiant

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ verrattuna lumeeseen (RA-BEGIN-tutkimuksessa verrattuna metotreksaattiin).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ verrattuna adalimumabiin.

Radiologinen vaste

Olumiant-hoidon vaikutusta rakenteellisten nivelvaurioiden etenemiseen arvioitiin radiologisesti RA-BEGIN-, RA-BEAM- ja RA-BUILD-tutkimuksissa. Arvioinnissa käytettiin muokattuja Sharpin kokonaispisteitä (mTSS, modified Total Sharp Score) ja tämän mittarin eri osa-alueita, eroosiopisteitä ja nivelraon kaventumis pisteitä.

Olumiant 4 mg -hoito esti tilastollisesti merkitsevästi rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä (taulukko 5). Eroosiopisteiden ja nivelraon kaventumis pisteiden analyysitulokset vastasivat kokonaispistemäärien tuloksia. Niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu lainkaan radiologista taudin etenemistä (mTSS-pisteiden muutos ≤ 0), oli Olumiant 4 mg -ryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä viikoilla 24 ja 52.

Taulukko 5. Radiologiset muutokset

Tutkimus	RA-BEGIN Ei aiempaa metotreksaattihoitoa			RA-BEAM Metotreksaatilla riittämätön vaste			RA-BUILD Tavanomaisella reumalääkkeellä riittämätön vaste / huono siedettävyys		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	Lume ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg 2 viikon välein	Lume	OLU 2 mg	OLU 4 mg
mTSS-pisteet, keskimuutos lähtötilanteesta:									
Viikko 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Viikko 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Eroosiopisteet, keskimuutos lähtötilanteesta:									
Viikko 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Viikko 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Nivelraon kaventumis pisteet, keskimuutos lähtötilanteesta:									
Viikko 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Viikko 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Potilaat, joilla ei radiologista taudin etenemistä^b:									
Viikko 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Viikko 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Lyhenteet: ADA = adalimumabi; MTX = metotreksaatti; OLU = Olumiant

^a Lumehoidon tiedot viikolta 52 perustuvat lineaariseen ekstrapolointiin.

^b ”Ei taudin etenemistä” määriteltiin tilanteeksi, jossa mTSS-pisteiden muutos oli ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ verrattuna lumeeseen (RA-BEGIN-tutkimuksessa verrattuna metotreksaattiin).

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Olumiant 4 mg -hoidon käyttö joko ainoana hoitona tai yhdessä tavanomaisten tautiprosessiin vaikuttavien reumalääkkeiden kanssa johti fyysisen toimintakyvyn merkitsevään paranemiseen verrattuna kaikkiin vertailuhoitoihin (lume-, metotreksaatti- ja adalimumabihoitoon), kun mittausperusteena käytettiin HAQ-DI-arvoja viikoilla 12, 24 ja 52. Lisäksi niiden potilaiden osuus, joiden vointi koheni kliinisesti merkittävästi (HAQ-DI $\geq 0,30$), oli Olumiant-ryhmässä suurempi kuin lume- tai metotreksaattiryhmissä viikolla 12 (taulukko 4). Potilaiden tilanteen kohenemista todettiin jo viikolla 1, ja RA-BEGIN- ja RA-BEAM-tutkimuksissa se säilyi 52 viikkoon asti.

Olumiant 4 mg -hoito joko yksin tai yhdessä tavanomaisten tautiprosessiin vaikuttavien reumalääkkeiden kanssa johti kivun merkitsevään lievittymiseen verrattuna kaikkiin vertailuhoitoihin (lume-, metotreksaatti- ja adalimumabihoitoon), kun mittausperusteena käytettiin VAS-asteikkoa 0–100 viikolla 12. Kivun todettiin lievittyneen tilastollisesti merkitsevästi jo viikolla 1, ja RA-BEGIN- ja RA-BEAM-tutkimuksissa tämä säilyi jopa 52 viikkoon asti.

RA-BEAM- ja RA-BUILD-tutkimuksissa Olumiant 4 mg -hoito vähensi merkittävästi aamuisen nivel-jäykkyyden keston keskiarvoa ja vaikeusastetta verrattuna lume- tai adalimumabihoitoon, kun asiaa arvioitiin päivittäin täytettävillä sähköisillä potilaspäiväkirjoilla 12 viikon ajan.

Olumiant-hoitoa saaneet potilaat ilmoittivat kaikissa tutkimuksissa potilaan raportoiman elämänlaadun paranemista, kun mittarina käytettiin SF-36-mittarin (Short Form (36) Health Survey) fyysisen osion pisteitä, ja uupumuksen lievittymistä, kun mittarina käytettiin FACIT-F-pisteitä (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

4 mg ja 2 mg annosten tehoerot olivat selvimmät potilailla, joilla biologinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke oli tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty (RA-BEACON). Tässä potilasryhmässä todettiin, että Olumiant 4 mg kohensi tilastollisesti merkittävästi ACR-vasteen eri osa-alueita eli turvonneiden nivelten määrää, aristavien nivelten määrää ja laskoa verrattuna lumehoitoon viikolla 24, kun taas Olumiant 2 mg ei eronnut lumehoidosta. Lisäksi sekä RA-BEACON- että RA-BUILD-tutkimuksessa todettiin, että teho alkoi nopeammin ja efektikoko oli yleisesti ottaen suurempi 4 mg annosryhmässä kuin 2 mg annosryhmässä.

Pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa RA-BEAM-, RA-BUILD- ja RA-BEACON-tutkimusten potilaat, joilla saavutettiin pitkäkestoinen vähäinen tautiaktiivisuus tai remissio (CDAI \leq 10) vähintään 15 kuukauden Olumiant 4 mg x 1 -hoidon jälkeen, satunnaistettiin uudelleen kaksoissokkoutetusti suhteessa 1:1 joko jatkamaan hoitoa annoksella 4 mg x 1 tai pienentämään annosta tasolle 2 mg x 1. CDAI-pisteiden perusteella arvioitu vähäinen tautiaktiivisuus tai remissio säilyi valtaosalla potilaista:

- Viikolla 12: 234/251 (93 %) 4 mg annosta jatkaneista vrt. 207/251 (82 %) pienempään 2 mg annokseen siirtyneistä ($p \leq 0,001$)
- Viikolla 24: 163/191 (85 %) 4 mg annosta jatkaneista vrt. 144/189 (76 %) pienempään 2 mg annokseen siirtyneistä ($p \leq 0,05$)
- Viikolla 48: 57/73 (78 %) 4 mg annosta jatkaneista vrt. 51/86 (59 %) pienempään 2 mg annokseen siirtyneistä ($p \leq 0,05$)

Jos vähäinen tautiaktiivisuus tai remissio menetettiin annoksen pienentämisen jälkeen, tauti saatiin valtaosalla potilaista uudelleen hallintaan, kun 4 mg annos otettiin jälleen käyttöön.

Atooppinen ihottuma

Barisitinibi-valmisteen tehoa ja turvallisuutta monoterapiana tai yhdessä paikallisten kortikosteroidien kanssa arvioitiin kolmessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 16 viikon pituisessa tutkimuksessa (BREEZE-AD1, -AD2 ja -AD7). Tutkimuksiin osallistui 1 568 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, jonka määritelmänä olivat IGA-pistemäärä (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 , EASI-pistemäärä (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 ja BSA-arvo (body surface area; affisioituneen alueen osuus kehon pinta-alasta) ≥ 10 %. Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat yli 18-vuotiaita, ja paikalliset lääkkeet olivat tuottaneet heillä riittämättömän vasteen tai olleet huonosti siedettyjä. Potilaat saivat käyttää varahoitoa (johon kuului paikallisesti tai systeemisesti käytettäviä valmisteita). Tällöin katsottiin, että kyseinen potilas ei ollut saavuttanut vastetta. BREEZE-AD7 -tutkimuksen lähtötilanteessa kaikki potilaat saivat samanaikaista paikallista kortikosteroidihoitoa, ja potilaat saivat käyttää paikallisia kalsineuriinin estäjiä. Kaikki potilaat, jotka olivat näissä tutkimuksissa mukana loppuun asti, saivat siirtyä pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (BREEZE AD-3), jossa hoitoa jatkettiin enintään 2 vuotta.

Vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa BREEZE-AD4 -tutkimuksessa arvioitiin barisitinibin tehoa yhdessä paikallisten kortikosteroidivalmisteiden kanssa 52 viikon ajan 463 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma ja joilla peroraalinen siklosporiinihoito oli epäonnistunut, huonosti siedetty tai vasta-aiheinen.

Lähtötilanteen tiedot

Lumekontrolloiduissa vaihen III tutkimuksissa (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 ja -AD4) kaikkien hoitoryhmien yhdistetyissä tiedoissa potilaista 37 % oli naisia, 64 % oli valkoihoisia, 31 % oli aasialaisia ja 0,6 % oli tummaihoisia. Potilaiden ikäkeskiarvo oli 35,6 vuotta. Näissä tutkimuksissa 42–51 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 4 (vaikea atooppinen ihottuma), ja 54–79 % potilaista oli saanut aiempaa systeemistä hoitoa atooppiseen ihottumaan. Lähtötilanteessa EASI-pistekeskiarvo oli 29,6–33,5; kutinan NRS-pistemäärän (Itch Numerical Rating Scale) viikoittainen keskiarvo oli 6,5–7,1; DLQI-keskiarvo (Dermatology Life Quality Index) oli välillä 13,6–14,9; ja HADS-yhteispisteiden (Hospital Anxiety and Depression Scale) keskiarvo oli 10,9–12,1.

Kliininen hoitovaste

Tutkimukset, joissa 16 viikon monoterapia (BREEZE-AD1, -AD2) ja yhdistelmähoito paikallisen kortikosteroidin kanssa (BREEZE-AD7)

Merkitsevästi suurempi osuus barisitinibi 4 mg -ryhmään satunnaistetuista potilaista saavutti IGA-pistemäärän 0 tai 1 (ensisijainen päätetapahtuma), EASI-75-vasteen tai ≥ 4 pisteen koheneman kutinan NRS-arvossa verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 16 (taulukko 6). Kuvassa 1 esitetään EASI-pistemäärän keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolle 16.

Kutinan NRS-arvo koheni ≥ 4 pistettä merkitsevästi suuremmalla osuudella barisitinibi 4 mg -ryhmään satunnaistetuista kuin lumelääkettä saaneista tutkittavista ensimmäisen hoitoviikon aikana tutkimuksissa BREEZE-AD1 ja -AD2, ja jo viikolla 2 tutkimuksessa BREEZE-AD7; $p < 0,002$.

Hoidon vaikutukset eri alaryhmissä (määrittelyperusteet: paino, ikä, sukupuoli, etninen tausta, taudin vaikeusaste ja aiemmat hoidot, mm. immunosuppressanttihoito) vastasivat koko tutkimuspopulaatiossa havaittuja tuloksia.

Taulukko 6. Barisitinin teho viikolla 16 (koko analyysipopulaatio^a)

Tutkimus	Monoterapia						Yhdistelmähoito paikallisen kortikosteroidin (TCS) kanssa		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
	Lumelääke	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lumelääke	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lumelääke + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 tai 1, vasteen saavuttaneet (%) ^{b,c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, vasteen saavuttaneet (%) ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen kohenema), vasteen saavuttaneet (%) ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = barisitini

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen;

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

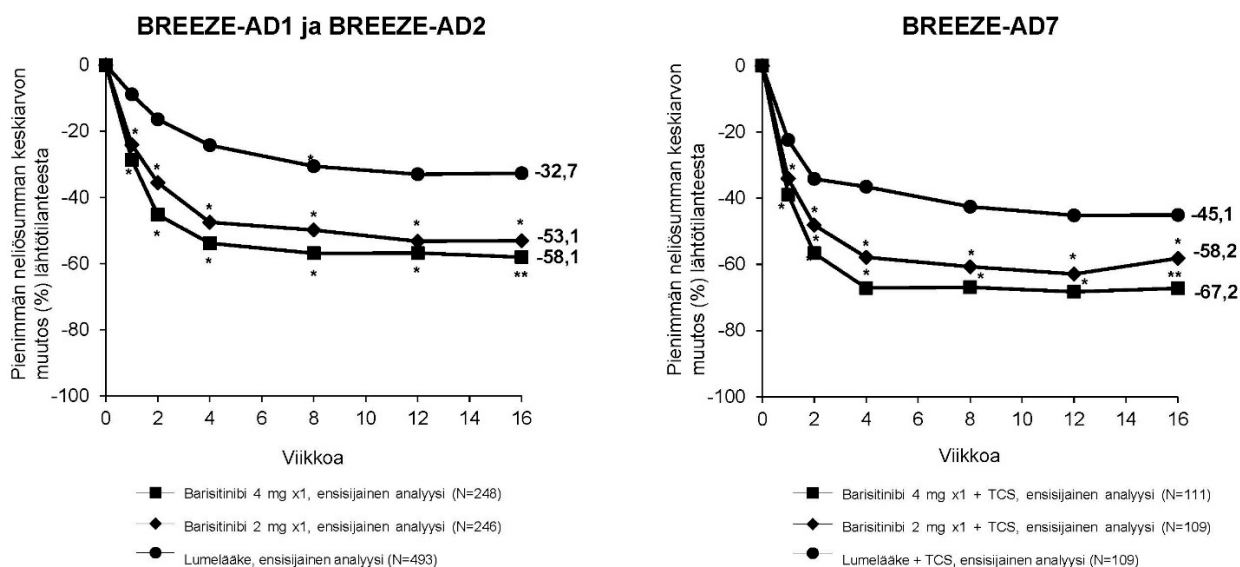
^a Koko analyysipopulaatio käsitti kaikki satunnaistetut potilaat.

^b Vasteen saavuttaminen määriteltiin tilanteeksi, jossa potilaan IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("oireeton" tai "lähes oireeton") ja IGA-pistemäärä pieni ≥ 2 pisteen verran asteikolla 0–4.

^c Vastetta saavuttamattomien imputointi: Jos potilas sai varahoitoa tai hänestä puuttui tietoja, katsottiin, että hän ei saavuttanut vastetta.

^d Esitetyt tulokset koskevat arviointikelpoisten potilaiden osajoukkoa (potilaat, joilla kutinan NRS-pistemäärä ≥ 4 lähtötilanteessa).

Kuva 1. EASI-pistemäärän prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta (koko analyysipopulaatio)^a



TCS = Yhdistelmähoito paikallisen kortikosteroidin kanssa

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

^a Koko analyysipopulaatio (FAS) käsitti kaikki satunnaistetut potilaat. Varahoidon käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön pysyvän lopettamisen jälkeen kerätyt tiedot katsottiin puuttuviksi tiedoiksi. Pienimmän neliösumman keskiarvot perustuvat toistomittausten sekamallin analyysiin (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

Vasteen säilyminen

Vasteen säilymisen arvioimiseksi 1 373 tutkittavalle, jotka saivat barisitinia 16 viikon ajan BREEZE-AD1-tutkimuksessa (N = 541), BREEZE-AD2-tutkimuksessa (N = 540) tai BREEZE-AD7-tutkimuksessa (N = 292), tarjottiin mahdollisuus osallistua pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (BREEZE-AD3). Tietoja on saatavilla yhteensä 68 hoitoviikon ajalta BREEZE-AD1- ja BREEZE-AD2-tutkimuksesta ja yhteensä 32 hoitoviikon ajalta BREEZE-AD7-tutkimuksesta. Vasteen havaittiin jatkuvan niillä potilailla, jotka saivat jonkun vasteen (IGA-pistemäärä 0, 1 tai 2) barisitinin aloituksen jälkeen.

Elämänlaatu/potilaiden raportoimat hoitotulokset atooppisen ihottuman hoidossa

Molemmissa monoterapiatutkimuksissa (BREEZE-AD1 ja BREEZE-AD2) ja tutkimuksessa, jossa käytettiin samanaikaisesti paikallista kortikosteroidihoitoa (BREEZE-AD7), barisitini 4 mg -hoito paransi merkittävästi potilaiden raportoimia hoitovasteita; se muun muassa pienensi kutinan NRS-pistemäärää, paransi nukkumista (mittarina ADSS), lievitti ihon kipua (ihon kivun NRS-pistemäärä), paransi elämänlaatua (DLQI) sekä ahdistuneisuus- ja masennusoireita (HADS), joita ei korjattu kertautuvuuden suhteen, viikolla 16 verrattuna lumelääkkeeseen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7. Elämänlaatu/potilaiden raportoimat hoitotulokset barisitini-bimonoterapian yhteydessä sekä barisitini- ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän käytön yhteydessä viikolla 16 (koko analyysipopulaatio)^a

Tutkimus	Monoterapia						Yhdistettynä paikalliseen kortikosteroidihoitoon (TCS)		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Hoitoryhmä	Lumelääke	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lumelääke	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lumelääke + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS kohta 2 (≥ 2 pisteen kohenema), vasteen saavuttaneet (%) ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Ihon kivun NRS-pistemäärän muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^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)
DLQI-arvon muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^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)
HADS-arvon muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^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 = Barisitini

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

^a Koko analyysipopulaatio (FAS) käsitti kaikki satunnaistetut potilaat.

^b Esitetyt tulokset kuvaavat pienimmän neliösumman keskiarvon muutosta lähtötilanteesta (keskivirhe). Varahoidon käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön pysyvän lopettamisen jälkeen kerätyt tiedot katsottiin puuttuviksi tiedoiksi. Pienimmän neliösumman keskiarvot perustuvat toistomittausten sekamallin analyysiin (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

^c ADSS, kohta 2: kutinan aiheuttamien yöllisten heräämiskerrat.

^d Vastetta saavuttamattomien imputointi: Jos potilas sai varahoitoa tai hänestä puuttui tietoja, katsottiin, että hän ei saavuttanut vastetta. Tulokset esitetään niiltä potilailta, jotka soveltuivat arviointiin (potilaat, joilla ADSS kohta 2 lähtötilanteessa ≥ 2 pistettä).

Kliininen hoitovaste potilailla, joita on aiemmin hoidettu siklosporiinilla tai joilla hoito on vasta-aiheinen (BREEZE-AD4-tutkimus)

Tutkimukseen otettiin yhteensä 463 potilasta, joilla peroraalisella siklosporiinihoidolla ei saatu riittävää hoitovastetta (n = 173), hoito oli huonosti siedetty (n = 75) tai vasta-aiheinen (n = 126). Ensisijainen päätetapahtuma oli EASI-75-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 16. Taulukossa 8 esitetään yhteenveto ensisijaisen päätetapahtuman tiedoista ja joidenkin tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tiedoista viikolla 16.

Taulukko 8: Barisitinin teho käytettynä yhdessä paikallisen kortikosteroidihoidon kanssa^a BREEZE-AD4-tutkimuksen viikolla 16 (koko analyysipopulaatio)^b

Tutkimus	BREEZE-AD4		
	Lumelääke ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, vasteen saavuttaneet (%) ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 tai 1, vasteen saavuttaneet (%) ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
Kutinan NRS-pistemäärä, (≥ 4 pisteen kohenema), vasteen saavuttaneet (%) ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
DLQI-keskiarvon muutos (keskivirhe) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Barisitini

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

^a Kaikki potilaat käyttivät samanaikaisesti paikallista kortikosteroidihoitoa, ja kalsineuriinin estäjien paikallinen käyttö sallittiin.

^b Koko analyysipopulaatio (FAS) käsitti kaikki satunnaistetut potilaat.

^c Vastetta saavuttamattomien imputointi: Jos potilas sai varahoitoa tai hänestä puuttui tietoja, katsottiin, että hän ei saavuttanut vastetta.

^d Varahoidon käytön tai tutkimuslääkkeen käytön pysyvän lopettamisen jälkeen kerätyt tiedot katsottiin puuttuviksi tiedoiksi. Pienimmän neliösumman keskiarvot perustuvat toistomittausten sekamallin analyysiin (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM).

^e Vasteen saavuttaminen määriteltiin tilanteeksi, jossa potilaan IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("oireeton" tai "lähes oireeton") ja IGA-pistemäärä pieneni ≥ 2 pisteen verran asteikolla 0–4.

^f Tulokset esitetään niiltä potilailta, jotka soveltuivat arviointiin (potilaat, joiden lähtötason kutinan NRS-pistemäärä ≥ 4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Olumiant-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa kroonisessa idiopaattisessa artriitissa ja atooppisessa ihottumassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun barisitini annettiin suun kautta, todettiin, että systeeminen altistus suureni suhteessa annokseen hoitoannosalueella. Barisitinin farmakokinetiikka on ajan suhteen lineaarinen.

Imeytyminen

Suun kautta otettu barisitini imeytyy nopeasti, ja sen t_{max} -ajan mediaani on noin 1 tunti (vaihteluväli 0,5–3,0 h) ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus noin 79 % (variaatiokerroin [CV] = 3,94 %). Ruoan nauttiminen pienensi altistusta jopa 14 %, pienensi C_{max} -arvoa jopa 18 % ja pidensi t_{max} -aikaa 0,5 h. Lääkkeen anto aterian yhteydessä ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi altistukseen.

Jakautuminen

Laskimoinfuusiona annetun lääkkeen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 76 l, mikä kuvaa barisitinibin jakautuvan kudoksiin. Noin 50 % barisitinibista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Barisitinibin metabolia on CYP3A4-välitteistä, ja on todettu, että alle 10 % annoksesta biotransformoituu. Plasmassa ei todettu kvantifioitavissa olevia metaboliitteja. Kliinisen farmakologian tutkimuksessa barisitinibi erittyi lähinnä muuttumattomana vaikuttavana aineena virtsaan (69 %) ja ulosteeseen (15 %), ja vain 4 vähäistä hapettumismetaboliittia todettiin (3 virtsassa [noin 5 % annoksesta] ja 1 ulosteessa [noin 1 % annoksesta]). Barisitinibi on CYP3A4:n, OAT3:n, P-gp:n, BCRP:n ja MATE2-K:n substraatti ja saattaa olla kliinisesti merkittävä OCT1-kuljettajaproteiinien estäjä *in vitro*; kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset näiden kuljettajaproteiinien substraattilääkkeiden kanssa ovat kuitenkin epätodennäköisiä OCT1:n substraatteja lukuun ottamatta (ks. kohta 4.5). Barisitinibi ei estä kuljettajaproteiinien OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 ja MATE2-K toimintaa kliinisesti merkittävässä konsentraatiossa.

Eliminaatio

Barisitinibin tärkein eliminaatioreitti on glomerulussuodatuksen ja aktiivisen sekreetin kautta OAT3-, P-gp-, BCRP- ja MATE2-K-välitteisesti tapahtuva munuaispuhdistuma. Kliinisen farmakologian tutkimuksessa noin 75 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan ja noin 20 % annoksesta poistui ulosteen mukana.

Nivelreumapotilailla näennäisen puhdistuman (CL/F) keskiarvo oli 9,42 l/h (CV = 34,3 %) ja puoliintumisajan keskiarvo 12,5 h (CV = 27,4 %). Vakaassa tilassa C_{max} on nivelreumapotilailla 1,4-kertaisesti suurempi ja AUC-arvo 2,0-kertaisesti suurempi kuin terveillä henkilöillä.

Atooppista ihottumaa sairastaneilla potilailla näennäisen puhdistuman (CL/F) keskiarvo oli 11,2 l/h (CV = 33,0 %) ja puoliintumisajan keskiarvo 12,9 h (CV = 36,0 %). Vakaassa tilassa C_{max} ja AUC ovat atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla 0,8-kertaiset verrattuna nivelreumapotilailla todettuihin arvoihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan todettiin vaikuttavan merkitsevästi barisitinibialtistukseen. AUC-arvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 1,41-kertainen (90 % luottamusväli [lv] 1,15-1,74) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 2,22-kertainen (90 % lv 1,81-2,73) verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. C_{max} -arvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 1,16-kertainen (90 % lv 0,92-1,45) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 1,46-kertainen (90 % lv 1,17-1,83) verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Annossuositukset, ks. kohta 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi barisitinibin farmakokinetiikkaan. Barisitinibin käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Iäkkäät

Vähintään 65 vuoden tai vähintään 75 vuoden ikä ei vaikuta barisitinibialtistukseen (C_{max} - ja AUC-arvoihin).

Pediatriset potilaat

Barisitinibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole vielä vahvistettu pediatriassa potilaille (ks. kohta 4.2).

Potilaiden muut ominaisuudet

Paino, sukupuoli, rotu ja etninen tausta eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi barisitinibin farmakokinetiikkaan. Potilaiden ominaisuuksien keskimääräinen vaikutus farmakokinetiikan parametreihin (AUC- ja C_{max} -arvoihin) oli yleensä barisitinibin farmakokinetiikan potilaskohtaisen vaihtelun puitteissa. Annosta ei siis tarvitse muuttaa näiden ominaisuuksien perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hiirellä, rotalla ja koiralla todettiin lymfosyytti-, eosinofiili- ja basofiilimäärien laskua ja immuunijärjestelmän elinten/kudosten imukuduskatoa. Koiralla todettiin demodikoosiin liittyviä opportunisti-infektioita altistuksilla, jotka olivat ihmisen altistukseen nähden noin 7-kertaisia. Hiirellä, rotalla ja koiralla todettiin veren punasoluarvojen laskua, kun altistus oli noin 6–36 kertaa ihmisen altistuksen suuruinen. Rintalastan kasvulevyn degeneraatiota todettiin joillakin koirilla. Sen ilmaantuvuus oli pieni ja sitä esiintyi myös verrokkieläimillä, mutta sen vaikeusasteesta todettiin annosvastesuhde. Toistaiseksi ei tiedetä, onko ilmiöllä kliinistä merkitystä.

Rotalla ja kaniinilla tehdyissä lisääntymistoksikologian tutkimuksissa barisitinibin todettiin pienentävän sikiöiden kasvua/painoa (ihmisen altistukseen nähden noin 10-kertaisella altistuksella) ja aiheuttavan luuston epämuodostumia (ihmisen altistukseen nähden noin 39-kertaisella altistuksella). Sikiöhaittoja ei todettu, kun altistus oli AUC-arvon perusteella 2-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen.

Uros- ja naarasrotilla toteutetussa yhdistetyssä hedelmällisyystutkimuksessa barisitinibi huononsi yleisiä parittelutuloksia (heikentyneet hedelmällisyys- ja hedelmöitymisindeksit). Naarasrotilla todettiin keltarauhasten ja implantaatiokohtien määrän vähenemistä, implantaatiota edeltävien alkiokuolemien lisääntymistä ja/tai haittoja, jotka kohdistuivat alkioiden eloonjäämiseen kohdussa. Siittiötuotantoon kohdistuneita vaikutuksia ei todettu (histopatologisessa arvioissa), eivätkä urosrottien siemenneste/siittiöpäätetapahtumat muuttuneet. Yleisten parittelutulosten huononeminen johtui siis todennäköisesti aineen vaikutuksista naaraisiin.

Barisitinibia erittyi imettävien rottien maitoon. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin pentujen painon laskua 4 kertaa ihmisen altistuksen suuruisella altistuksella ja postnataalisesta kuolleisuuden lisääntymistä 21 kertaa ihmisen altistuksen suuruisilla altistuksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

- mikrokiteinen selluloosa
- kroskarmelloosinatrium
- magnesiumstearaatti
- mannitoli

Kalvopäällyste

- punainen rautaoksidi (E172)
- lesitiini (soija) (E322)
- makrogoli
- poly(vinyylialkoholi)
- talkki
- titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylidikloridi/polyeteeni/polyklooritrifluorieteeni–alumiini-läpipainopakkaukset pahvipakkauksissa, joissa on 14, 28, 35, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispaketut polyvinyylidikloridi/alumiini/orientoitu polyamidi–alumiini-läpipainopakkaukset pahvipakkauksissa, joissa on 28 x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

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 kalvopäällysteinen tabletti

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
ESPANJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Olumiant-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, -tavoista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Ohjelman päätavoitteena on tiedottaa lääkkeen määrääjille valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä ja kertoa spesifisistä riskien minimointitoimista, jotka on toteutettava ennen Olumiant-hoitoa ja sen aikana.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Olumiant on markkinoilla, kaikki oletettavasti Olumiant-valmistetta määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat lääkäreille suunnattua koulutusmateriaalia. Materiaaliin on kuuluttava:

- Valmisteyhteenvedo
- Pakkausseloste ja potilaskortti

- Terveystieteiden ammattilaisille suunnattu opas potilasneuvonnan tueksi
- Ylimääräisiä potilaskortteja.

Terveystieteiden ammattilaisille suunnatussa oppaassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Tieto siitä, että Olumiant suurentaa mahdollisten infektioiden riskiä. Potilaita on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos infektiin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee.
- Tieto siitä, että mikäli vyöruusu tai jokin mu infektio ei reagoi tavanomaiseen hoitoon, Olumiant-valmisteen käyttö on lopetettava, kunnes tapahtuma on korjautunut. Potilaita ei saa rokottaa elävillä heikennetyillä rokotteilla juuri ennen Olumiant-hoitoa eikä sen aikana.
- Lääkkeen määrääjien on seulottava potilaat virushepatiitin varalta ennen Olumiant-hoidon aloittamista. Myös aktiivinen tuberkuloosi on poissuljettava.
- Tieto siitä, että Olumiant-valmisteen käyttöön liittyy hyperlipidemiaa; lääkkeen määrääjien on seurattava potilaan lipidiarvoja ja hoidettava hyperlipidemia, mikäli sitä todetaan.
- Tieto siitä, että Olumiant-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu syviä laskimotukoksia ja keuhkoemboliaa. Olumiant-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian riskitekijöitä. Potilaita on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian oireita tai löydöksiä.
- Tieto siitä, että Olumiant on vasta-aiheinen raskausaikana, sillä prekliinisissä tiedoissa todettiin sikiöiden kasvun hidastumista ja epämuodostumia. Lääkärin on kehoitettava mahdollisesti raskaaksi tulevia naisia käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja viikon ajan sen päättymisen jälkeen. Jos potilas suunnittelee raskautta, Olumiant-hoito on lopetettava.
- Potilaskortin tarkoitus ja käyttö.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Tieto siitä, että Olumiant-hoito voi suurentaa infektioiden ja virusten reaktivaation riskiä.
- Infektioiden oireet tai löydökset, myös yleisoireet ja etenkin tuberkuloosin ja vyöruusun oireet ja löydökset; sekä potilaille suunnattu varoitus siitä, että potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos infektiin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee
- Tieto siitä, että Olumiant-valmistetta ei saa käyttää raskausaikana ja että naisten on ilmoitettava lääkärilleen, jos he tulevat raskaaksi (tai toivovat raskautta)
- Tieto siitä, että potilaan kolesteroliarvoja on mahdollisesti seurattava hoidon aikana
- Tieto siitä, että Olumiant voi aiheuttaa alaraajan veritulpan, joka voi kulkeutua keuhkoihin; mukana on kuvaus oireista ja löydöksistä ja potilaille suunnattu varoitus siitä, että potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos veritulppaan viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee.
- Lääkkeen määrääjän yhteystiedot
- Tieto siitä, että potilaan on pidettävä potilaskorttia aina mukanaan ja näytettävä se muille hoitoonsa osallistuville terveystieteiden ammattilaisille.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIPAKKAUKSET, 2 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti
barisitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg barisitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
35 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi + www.olumiant.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1170/001	(14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/002	(28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/004	(35 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/005	(56 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/006	(84 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/008	(98 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Olumiant 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKKAAMATTOMAT KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET, 2 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 2 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 2 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN
TABLETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 2 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUKSET, 4 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti
barisitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg barisitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
35 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi + www.olumiant.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1170/009	(14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/010	(28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/012	(35 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/013	(56 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/014	(84 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/016	(98 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Olumiant 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKKAAMATTOMAT KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET, 4 MG
KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 4 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 4 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN
TABLETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 4 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

barisitinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Olumiant on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Olumiant-lääkettä
3. Miten Olumiant otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Olumiantin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Olumiant on ja mihin sitä käytetään

Olumiant-lääkkeen vaikuttava aine on barisitinibi, joka kuuluu Janus-kinaasin estäjien lääkeyhdyntään. Tämän lääkeyhdyntään lääkkeet auttavat vähentämään tulehdusta.

Nivelreuma

Olumiant-lääkettä käytetään keskivaikean tai vaikean nivelreuman hoitoon aikuisilla, joilla aiempi hoito ei ole tehonnut riittävästi tai on ollut huonosti siedetty. Nivelreuma on nivelten tulehdussairaus. Olumiant-lääkettä voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kuten metotreksaatin kanssa.

Olumiant vaikuttaa estämällä tulehdusprosessiin osallistuvan entsyymin, ns. Janus-kinaasin, toimintaa elimistössä. Tämän entsyymin toimintaa estämällä Olumiant vähentää nivelten kipua, jäykkyyttä ja turvotusta, lievittää väsymystä ja hidastaa nivelten luu- ja rustovaurioiden kehittymistä. Tämä voi helpottaa tavanomaisista päivittäistoimista suoriutumista ja parantaa siten nivelreumaa sairastavien terveyteen liittyvää elämänlaatua.

Atooppinen ihottuma

Olumiant-lääkettä käytetään keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisilla. Olumiant-lääkettä voidaan käyttää yhdessä iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai ainoana lääkkeenä.

Olumiant vaikuttaa estämällä tulehdusprosessiin osallistuvan entsyymin, ns. Janus-kinaasin, toimintaa elimistössä. Tämän entsyymin toimintaa estämällä Olumiant parantaa ihon kuntoa ja vähentää kutinaa. Lisäksi Olumiant vähentää (kutinasta johtuvia) unihäiriöitä ja parantaa yleistä elämänlaatua. Olumiant-lääkkeen on myös todettu lievittävän atooppiseen ihottumaan liittyvää ihon kipua, ahdistuneisuutta ja masennusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Olumiant-lääkettä

Älä ota Olumiant-lääkettä

- jos olet allerginen barisitinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Olumiant-hoitoa ja Olumiant-hoidon aikana, jos:

- sinulla on infektio tai sairastat usein infektoita. Kerro lääkärille, jos sinulla on oireita, esim. kuumetta, haavoja, tavallista voimakkaampaa väsymystä tai hammasvaivoja. Ne voivat olla infektion merkkejä. Olumiant voi heikentää elimistön kykyä torjua infektoita ja pahentaa aiempia infektoita tai altistaa sinut uusille infektoille.
- sinulla on tai on aiemmin ollut tuberkuloosi. Tuberkuloositestaus saattaa olla tarpeen ennen Olumiant-hoidon aloittamista. Kerro lääkärille, jos sinulla on pitkittynyttä yskää, kuumetta, yöhikoilua tai painon laskua Olumiant-hoidon aikana, sillä ne voivat olla tuberkuloosin merkkejä.
- sinulla on ollut vyöruusu, sillä Olumiant voi edistää sen uusiutumista. Kerro lääkärille, jos sinulla on kivuliasta, rakkulaista ihottumaa Olumiant-hoidon aikana, sillä tämä voi olla vyöruusun merkki.
- sinulla on tai on ollut B- tai C-hepatiitti.
- sinut on tarkoitettu rokottaa. Tiettyjä (eläviä) rokotteita ei saa antaa Olumiant-hoidon aikana.
- sinulla on syöpä. Lääkärin on päätettävä, voitko silti saada Olumiant-lääkettä.
- maksasi toiminta on huono.
- sinulla on aiemmin ollut tukoksia alaraajojen laskimoissa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoveritulppa). Kerro lääkärille, jos sinulla on kivuliasta alaraajojen turvotusta, rintakipua tai hengenahdistusta, sillä nämä voivat olla laskimotukoksen oireita.
- sinulla on ollut divertikuliitti (paksusuolitulehduksen tyyppi) tai haavaumia mahassa tai suolessa (ks. kohta 4).

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin:

- puristava tunne rinnassa
- hengityksen vinkuminen
- kova huimaus tai sekavuus
- huulten, kielen tai kurkun turvotus
- nokkosihottuma (kutina tai ihottuma)
- kova mahakipu, etenkin jos siihen liittyy kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua.

Verikokeet voivat olla tarpeen ennen Olumiant-hoidon aloittamista tai hoidon aikana. Verikokeilla selvitetään, ovatko veren punasoluarvot matalat (anemia), veren valkosoluarvot matalat (neutropenia tai lymfopenia), veren rasva-arvot (kolesteroliarvot) koholla tai maksaentsyymiarvot koholla. Näin varmistetaan, että Olumiant-hoito ei aiheuta haittaa.

Lapset ja nuoret

Olumiant ei sovi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Olumiant

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin seuraavien lääkkeiden käytöstä ennen Olumiant-lääkkeen käytön aloittamista:

- probenesidi (kihtilääke) – lääke saattaa suurentaa veren Olumiant-pitoisuuksia. Jos käytät probenesidia, suositeltava Olumiant-annos on 2 mg kerran vuorokaudessa.
- pistettävät reumalääkkeet
- pistettävät immuunijärjestelmän toimintaa lamaavat lääkkeet, muun muassa ns. biologiset täsmälääkkeet (vasta-ainelääkkeet)
- elimistön immuunivastetta hillitsevät lääkkeet, esim. atsatiopriini, takrolimuusi tai siklosporiini
- muut Janus-kinaasin estäjien lääkeryhmän lääkkeet, esim. ruksolitiniibi
- lääkkeet, jotka voivat suurentaa divertikuliitin riskiä. Niitä voivat olla esimerkiksi steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (niillä hoidetaan yleensä lihasten tai nivelten kiputiloja ja/tai tulehdusta) ja/tai opioidit (niillä hoidetaan kovaa kipua) ja/tai kortikosteroidit (niillä hoidetaan yleensä tulehdussairauksia) (ks. kohta 4).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Käytä tehokasta ehkäisymenetelmää raskauden ehkäisyyn Olumiant-hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen Olumiant-hoidon jälkeen. Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi, sillä Olumiant-lääkettä ei saa käyttää raskausaikana.

Olumiant-lääkettä ei saa käyttää imetyksen aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö se maitoon. Päätä lääkärin kanssa, valitsetko imetyksen vai Olumiant-hoidon. Vain toinen on mahdollinen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Olumiantilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Olumiant sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Olumiant otetaan

Hoidon aloittaa sairautesi toteamiseen ja hoitoon perehtynyt lääkäri. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Nivelreuma

Suositteltu annos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen (2 mg kerran vuorokaudessa) etenkin, jos olet yli 75-vuotias tai kuulut infektioiden riskiryhmään. Jos lääke tehoaa hyvin, lääkäri saattaa päättää pienentää annosta.

Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, suositeltava Olumiant-annos on 2 mg kerran vuorokaudessa

Atooppinen ihottuma

Suositteltu annos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen (2 mg kerran vuorokaudessa) etenkin, jos olet yli 75-vuotias tai kuulut infektioiden riskiryhmään. Jos lääke tehoaa hyvin, lääkäri saattaa pienentää annosta.

Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, suositeltava Olumiant-annos on 2 mg kerran vuorokaudessa.

Olumiant otetaan suun kautta. Nielaise tabletti veden kera.

Voit ottaa tabletit joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Jotta lääkkeenotto on helpompi muistaa, Olumiant kannattaa ottaa aina samaan aikaan joka päivä.

Jos otat enemmän Olumiant-lääkettä kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Olumiant-lääkettä kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin. Sinulla voi esiintyä kohdassa 4 kuvattavia haittavaikutuksia.

Jos unohtat ottaa Olumiant-lääkettä

- Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat.
- Jos annos unohtuu koko päiväksi, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraavana päivänä yksi annos tavanomaiseen tapaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Olumiant-lääkkeen käytön

Älä lopeta Olumiant-lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Infektiot, esim. vyöruusu – enintään 1 henkilöllä 10:stä:

Ota yhteys lääkäriin tai hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos sinulle kehittyy seuraavia oireita, jotka saattavat johtua vyöruususta:

- kivulias ihottuma, johon liittyy rakkalamuodostusta ja kuumetta (hyvin harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla).

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 henkilöllä 10:stä):

- nielu- ja nenäinfektiot
- kohonneet veren rasva-arvot (kolesteroliarvot), todetaan verikokeessa.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- yskänrokko
- mahavaivoja tai ripulia aiheuttava infektio
- virtsatieinfektio
- keuhkokuume (melko harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla)
- kohonneet verihiutalearvot (verihiutaleet ovat veren hyytymiseen osallistuvia soluja), todetaan verikokeessa (melko harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla)
- päänsärky
- pahoinvointi (melko harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla)
- vatsakipu
- kohonneet maksaentsyymiarvot, todetaan verikokeessa (melko harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla)ihottuma
- akne (melko harvinainen nivelreumaa sairastavilla)
- kohonneet kreatiinikinaasientsyymiarvot, todetaan verikokeessa (melko harvinainen nivelreumaa sairastavilla).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- matalat veren valkosoluarvot (neutrofiiliarvot), todetaan verikokeessa
- kohonneet veren rasva-arvot (triglyseridit), todetaan verikokeessa
- painonnousu
- kasvojen turvotus
- nokkosihottuma
- verihyytymiä keuhkojen verisuonissa
- verihyytymä jalkojen tai lantion alueella, kutsutaan syväksi laskimotukokseksi (SLT)
- divertikuliitti (paksusuolen seinämään syntyneiden pienten umpipussien kivulias tulehdus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Olumiantin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Olumiant sisältää

- **Vaikuttava aine** on barisitinibi. Yksi tabletti sisältää 2 milligrammaa tai 4 milligrammaa barisitinibia.
- **Muut aineet** ovat: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, mannitoli, punainen rautaoksidi (E172), lesitiini (soija) (E322), makrogoli, poly(vinyylialkoholi), talkki ja titaanidioksidi (E171).

Olumiant-lääkkeen kuvaus ja pakkauskoko

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti on hennon vaaleanpunainen, pitkänomainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "Lilly" ja toisella puolella merkintä "2".

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "Lilly" ja toisella puolella merkintä "4".

Tabletit ovat pyöristettyjä ja niiden sivuilla on painaumat, jotka helpottavat tablettiin tarttumista.

Olumiant 2 mg ja 4 mg on pakattu läpipainopakkauksiin eli 14, 28, 35, 56, 84 tai 98 tabletin kalenteriläpipainopakkauksiin ja 28 x 1 tai 84 x 1 tabletin yksittäispakattuihin läpipainopakkauksiin. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Alankomaat.

Valmistaja: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanja.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΔΙΔΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

SLOVENIJA

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

QR-koodi + www.olumiant.eu

Irrota pakkausselosteesta tämä osa ja pidä se mukanas.

Tietoa potilaille OLUMIANT[®]-lääkkeestä (barisitinibi)

Tässä potilaskortissa kerrotaan tärkeistä turvallisuustiedoista, joihin sinun on tutustuttava ennen Olumiant-hoidon aloittamista ja jotka on pidettävä mielessä hoidon aikana.

Pidä nämä tiedot mukanas ja näytä potilaskortti sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Nimesi:

Olumiant-lääkkeen määränneen lääkärin nimi:

Lääkärin puhelinnumero:

Raskaus

- Älä käytä Olumiant-lääkettä, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.
- Käytä tehokasta ehkäisyä Olumiant-hoidon aikana (ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen).
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi (tai suunnittelet raskautta).

Infektiot:

Olumiant voi pahentaa olemassa olevaa infektiota tai suurentaa uuden infektion saamisen tai virusten uudelleen aktivoitumisen mahdollisuutta. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on infektioiden oireita, esim. seuraavia:

- Kuumetta, haavoja, tavallista voimakkaampaa väsymystä tai hammasvaivoja.
- Pitkittyvää yskää, yöhikoilua ja painon laskua. Ne voivat olla tuberkuloosin (keuhkojen infektiotaudin) merkkejä.
- Kivuliasta, rakkulaista ihottumaa. Se voi olla vyöruusun merkki.

Veren rasva-arvot:

Lääkäri saattaa tarkistaa veren rasva-arvot kuten kolesteroliarvot Olumiant-hoidon aikana.

Veritulpat

Olumiant voi aiheuttaa tilan, jossa alaraajaan muodostuu veritulppa, joka voi kulkeutua keuhkoihin. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista oireista:

- turvotusta tai kipua toisessa jalassa
- kuumotusta tai punoitusta toisessa jalassa
- odottamatonta hengästymistä
- nopeaa hengitystä
- rintakipua.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt barisitinibia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin analysoimaan haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten yleisyys kliinisissä barisitinibitutkimuksissa annoskohtaisesti (≤ 2 mg x1 tai ≥ 4 mg x1) lyhyemmissä (enintään 16 viikkoa) ja pidemmissä (yli 16 viikkoa) kliinisissä nivelreumatutkimuksissa ja yhdistetysti eri käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa. Laajennetussa 2 mg vs 4 mg analyysissa altistuskorjattu ilmaantuvuuskertymä (the Exposure Adjusted Incidence Rate, EAIR) mille tahansa maksaan liittyvälle standardoidulle MedDRA-haun (Standardized MedDRA Query, SMQ) tapahtumalle oli suurempi 4 mg -ryhmässä (5,1) kuin 2 mg -ryhmässä (3,1). Perustuen julkaisuun "Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19.8.2020)", ja toimitettuun tietoon, PRAC:n tekemä päätelmä oli, että barisitinibin vaikutus veren ALT- ja AST-arvoihin näyttää olevan annosriippuvaista, ja valmisteyhteenvedon kohta 4.4 "Maksan transaminaasiarvojen suureneminen" tulee päivittää vaikutuksen annosriippuvuuden ilmaisemiseksi. Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 "Maksan transaminaasiarvojen suureneminen" tulee päivittää vastaavasti. PRAC päätti, että barisitinibia sisältävien valmisteiden valmistetiedot tulee päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Barisitinibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että barisitinibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.