

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olumiant 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olumiant 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg baritsitiniibi.

Olumiant 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg baritsitiniibi.

Olumiant 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg baritsitiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õrnalt heleroosat värvi 6,75 mm läbimõõduga ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „1“.

Olumiant 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosat värvi 9 x 7,5 mm piklikud tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „2“.

Olumiant 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosat värvi 8,5 mm läbimõõduga ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „4“.

Tablettide mõlemal küljel on süvendid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Baritsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust või kes ei talu ühte või enamat haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit. Baritsitiniibi võib kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga (olemasolevad andmed erinevate kombinatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

Atoopiline dermatiit

Baritsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanud patsientidele ja lastele alates 2 aasta vanusest, kes vajavad süsteemset ravi.

Koldeline alopeetsia (*alopecia areata*)

Baritsitiniib on näidustatud raske koldelise alopeetsia raviks täiskasvanud patsientidele (vt lõik 5.1).

Juveniilne idiopaatiline artriit

Baritsitiniib on näidustatud aktiivse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks patsientidele alates 2 aasta vanusest, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust või kes ei talu ühte või enam eelnevalt kasutatud konventsionaalset sünteetilist või bioloogilist haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit:

- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (positiivse [RF+] või negatiivse reumatoidfaktoriga [RF-] polüartriit, laienev oligoartriit),
- entesiidiga seotud artriit ja
- juveniilne psoriaatiline artriit.

Baritsitiniibi võib kasutada monoterapiiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama haiguste, mille puhul selle ravimi kasutamine on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Annustamine

Reumatoidartriit

Baritsitiniibi soovitatav annus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annust 2 mg üks kord ööpäevas soovitatakse patsientidele, kellel on suurem risk venoosse trombemboolia (*venous thromboembolism*, VTE), raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (*major adverse cardiovascular events*, MACE) ja pahaloomuliste kasvaja tekkeks, 65-aastastele ja vanematele patsientidele ning patsientidele, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad infektsioonid (vt lõik 4.4). Annuse 4 mg üks kord ööpäevas kasutamist võib kaaluda patsientide puhul, kes ei saavuta 2 mg üks kord ööpäevas manustatava annusega piisavat kontrolli haiguse aktiivsuse üle. Annuse 2 mg üks kord ööpäevas kasutamist peab kaaluma patsientide puhul, kes on 4 mg üks kord ööpäevas manustatava annusega saavutanud püsiva kontrolli haiguse aktiivsuse üle ja sobiv on annuse järk-järguline vähendamine (vt lõik 5.1).

Atoopiline dermatiit

Täiskasvanud

Baritsitiniibi soovitatav annus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annust 2 mg üks kord ööpäevas soovitatakse patsientidele, kellel on suurem risk VTE, MACE ja pahaloomuliste kasvaja tekkeks, 65-aastastele ja vanematele patsientidele ning patsientidele, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad infektsioonid (vt lõik 4.4). Annuse 4 mg üks kord ööpäevas kasutamist võib kaaluda patsientide puhul, kes ei saavuta 2 mg üks kord ööpäevas manustatava annusega piisavat kontrolli haiguse aktiivsuse üle. Annuse 2 mg üks kord ööpäevas kasutamist peab kaaluma patsientide puhul, kes on 4 mg üks kord ööpäevas manustatava annusega saavutanud püsiva kontrolli haiguse aktiivsuse üle ja sobiv on annuse järk-järguline vähendamine (vt lõik 5.1).

Baritsitiniibi võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma. Koos paiksete kortikosteroididega manustamisel võib baritsitiniibi efektiivsus suurened (vt lõik 5.1). Paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid võib kasutada, kuid nende kasutamine peab piirduma üksnes tundlike piirkondadega, nagu nägu, kael, nahavoldid ja genitaalpiirkond.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ole 8 ravinädala möödudes ravitoimet ilmnenud.

Lapsed (alates 2 aasta vanusest) ja noorukid

Baritsitiniibi soovitatav annus on 4 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kes kaaluvad 30 kg või rohkem. Patsientidele kehakaaluga 10 kg kuni alla 30 kg on soovitatav annus 2 mg üks kord ööpäevas. Annuse vähendamist poole annuseni tuleb kaaluda patsientide puhul, kes on soovitatava annusega saavutanud püsiva kontrolli haiguse aktiivsuse üle ja sobiv on annuse järk-järguline vähendamine.

Baritsitiniibi võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma. Paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid võib kasutada, kuid nende kasutamine peab piirduma üksnes tundlike piirkondadega, nagu nägu, kael, nahavoldid ja genitaalpiirkond.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ole 8 ravinädala möödudes ravitoimet ilmnenud.

Koldeline alopeetsia

Baritsitiniibi soovitatav annus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annust 2 mg üks kord ööpäevas soovitatakse patsientidele, kellel on suurem risk VTE, MACE ja pahaloomuliste kasvajate tekkeks, 65-aastastele ja vanematele patsientidele ning patsientidele, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad infektsioonid (vt lõik 4.4). Annuse 4 mg üks kord ööpäevas kasutamist võib kaaluda patsientide puhul, kes ei saavuta 2 mg üks kord ööpäevas manustatava annusega piisavat kontrolli haiguse aktiivsuse üle. Annuse 2 mg üks kord ööpäevas kasutamist peab kaaluma patsientide puhul, kes on 4 mg üks kord ööpäevas manustatava annusega saavutanud püsiva kontrolli haiguse aktiivsuse üle ja sobiv on annuse järk-järguline vähendamine (vt lõik 5.1).

Pärast stabiilse ravivastuse saavutamist on soovitatav ravi jätkata vähemalt mitme kuu vältel, et vältida retsidiivi teket. Ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske tuleb hinnata individuaalselt regulaarsete intervallide järel.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ole 36 ravinädala möödudes ravitoimet ilmnenud.

Juveniilne idiopaatiline artriit (alates 2 aasta vanusest kuni 18 aasta vanuseni)

Baritsitiniibi soovitatav annus on 4 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kes kaaluvad 30 kg või rohkem. Patsientidele, kelle kehakaal on 10 kg kuni alla 30 kg, on soovitatav annus 2 mg üks kord ööpäevas.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ole 12 ravinädala möödudes ravitoimet ilmnenud.

Ravi alustamine

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on lümfotsüütide absoluutarv (*absolute lymphocyte count*ALC) alla $0,5 \times 10^9$ rakku/l, neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*, ANC) alla 1×10^9 rakku/l või hemoglobiinisaldus alla 8 g/dl. Ravi võib alustada siis, kui väärtused on tõusnud nimetatud piirväärtustest kõrgemale (vt lõik 4.4).

Annuse vähendamine

Tugevate orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) inhibiitorite (nt probenetsiidi) kasutamisel või kui kreatiini kliirens on vahemikus 30...60 ml/min, tuleb lastel soovitatavat annust poole võrra vähendada ja täiskasvanutele soovitatav annus on 2 mg (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Soovitatav annus täiskasvanud patsientidele kreatiniini kliirensiga 30...60 ml/min on 2 mg üks kord ööpäevas. Lastel kreatiniini kliirensiga 30...60 ml/min tuleb baritsitiniibi soovitatavat annust poole võrra vähendada. Baritsitiniibi ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Baritsitiniibi ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

Ravimi kasutamise kliiniline kogemus 75-aastastel ja vanematel patsientidel on väga vähene.

Lapsed (alla 2 aasta vanused)

Baritsitiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Teave annustamise kohta lastel alates 2 aasta vanusest on toodud lõigus 4.2 eespool.

Baritsitiniibi ohutus ja efektiivsus koldelise alopeetsiaga lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Baritsitiniibi võetakse üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma ning seda võib võtta igal kellaajal.

Alternatiivne manustamisvõimalus lastele

Laste puhul, kes ei ole võimelised tablette tervelt neelama, võib kaaluda tablettide lahustamist vees. Tableti lahustamiseks tohib kasutada ainult vett. Lahustada tuleb annuseks vajalik arv tablette.

Kui ükskõik millisel põhjusel kogu suspensiooni ei manustata, siis ei tohi lahustada ja manustada veel ühte tabletti, vaid tuleb oodata järgmise ettenähtud annuse manustamise ajani.

Ravimpreparaadi lahustamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Baritsitiniibi tohib kasutada ainult muude sobivate ravivõimaluste puudumisel:

- 65-aastastel ja vanematel patsientidel;
- patsientidel, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid (näiteks praegused või endised pikaajalised suitsetajad);
- pahaloolumulise kasvaja riskiteguritega patsientidel (nt praegu esinev või varem esinenud pahaloolumuline kasvaja).

JAK-inhibiitorite kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel

Võttes arvesse MACE, pahaloolumuliste kasvajate, tõsiste infektsioonide ja üldise suremuse suurenenud riski 65-aastastel ja vanematel patsientidel, mida on täheldatud tofatsitiniibi (üks teine JAK-inhibiitor)

suures randomiseeritud uuringus, tohib baritsitiniibi nendel patsientidel kasutada ainult juhul, kui muud sobivad ravivõimalused puuduvad.

Infektsioonid

Teisi JAK-inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppenud infektsioonidest.

Baritsitiniibi seostatakse infektsioonide (nt ülemiste hingamisteede infektsioonid) suurema esinemissagedusega võrreldes platseeboga (vt lõik 4.8). Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes oli metotreksaadiga kombineeritud ravi kasutamisel infektsioonide esinemissagedus suurem kui baritsitiniibi monoteeraapia puhul.

Enne ravi alustamist baritsitiniibiga aktiivsete, krooniliste või korduvate infektsioonidega patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda raviga seotud riske ja kasu (vt lõik 4.2). Infektsiooni tekkimisel tuleb patsienti hoolega jälgida ning kui patsient ei allu tavaravile, tuleb ravi ajutiselt katkestada. Ravi ei tohi uuesti alustada enne infektsiooni taandumist.

Kuna infektsioonide esinemissagedus on üldiselt suurem eakatel ja diabeetikutel, peab eakate ja suhkurtõvega patsientide ravimisel olema ettevaatlik. Üle 65-aastastel patsientidel tohib baritsitiniibi kasutada ainult juhul, kui muud sobivad ravivõimalused puuduvad.

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist tuleb patsientidele teha tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Aktiivse TB-ga patsientidele ei tohi baritsitiniibi määrata. Eelnevalt ravimata latentse TB-ga patsientidel tuleks kaaluda tuberkuloosivastast ravi enne ravi alustamist baritsitiniibiga.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Kliinilistes uuringutes kirjeldati neutrofiilide absoluutarvu (ANC) $< 1 \times 10^9$ rakku/l, lümfotsüütide absoluutarvu (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l ja hemoglobiinisisaldust < 8 g/dl.

Patsientidel, kellel on tavapärase ravi käigus ANC $< 1 \times 10^9$ rakku/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l ja hemoglobiinisisaldus < 8 g/dl, ei tohi ravi alustada või tuleb ravi ajutiselt katkestada (vt lõik 4.2).

Lümfotsütoosi tekkerisk on suurem eakatel reumatoidartriidiga patsientidel. Harvadel juhtudel on kirjeldatud lümfoproliferatiivseid häireid.

Viiruste reaktiveerumine

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud viiruste, sealhulgas herpesviiruste (nt herpes zoster, herpes simplex) reaktiveerumist (vt lõik 4.8). Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes teatati võõtohatise (herpes zoster) sagedamini 65-aastastel ja vanematel patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud nii bioloogiliste kui sünteetiliste konventsionaalsete haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMR-id). Kui patsiendil tekib võõtohatine, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni haigusepisoodi taandumiseni.

Viirushepatiidi sõeluuring tuleb teha vastavalt kliinilistele juhistele enne ravi alustamist baritsitiniibiga. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel esinesid aktiivse B- või C-hepatiidi tunnused. Uuringutes lubati osaleda patsientidel, kellel oli positiivne C-hepatiidi viiruse vastaste antikehade leid, kuid negatiivne C-hepatiidi viiruse RNA leid. Uuringutes oli lubatud osaleda ka patsientidel, kellel leiti B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni vastased antikehad ja B-hepatiidi viiruse tuuma antigeeni vastased antikehad, kuid ei leitud B-hepatiidi pinnaantigeeni; neid patsiente tuleb jälgida B-hepatiidi viiruse (HBV) DNA avaldumise suhtes. Kui leitakse HBV DNA, tuleb konsulteerida maksahaiguste spetsialistiga, et kindlaks määrata ravi katkestamise vajadus.

Vaktsineerimine

Puuduvad andmed elusvaktsiinide suhtes tekkiva immuunvastuse kohta baritsitiniibi saavatel patsientidel. Nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine ravi ajal baritsitiniibiga või vahetult enne seda ei ole soovitatav. Enne ravi alustamist on soovitatav teha kõigile patsientidele ja eriti lastele vajalikud vaktsineerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile.

Lipiidid

Baritsitiniibiga ravitud lastel ja täiskasvanud patsientidel on täheldatud vere lipiididesisalduse annusest sõltuvat suurenemist (vt lõik 4.8). Täiskasvanutel taandus madala tihedusega lipoproteiini (LDL) kolesterooli tõus statiinravi tulemusena ravieelse tasemeni. Nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel tuleb lipiididesisaldust hinnata ligikaudu 12 nädalat pärast ravi alustamist ning seejärel tuleb järgida hüperlipideemia rahvusvahelist ravijuhendit.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Baritsitiniibiga ravitud patsientidel teatati annusest sõltuvastalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes kirjeldati ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemist kuni ≥ 5 ja ≥ 10 x üle normivahemiku ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN). Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes oli metotreksaadiga kombineeritud ravi kasutamisel maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõusu esinemissagedus suurem kui baritsitiniibi monoteeraapia puhul (vt lõik 4.8).

Kui tavapärase ravi käigus ilmneb ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja kahtlustatakse ravimindutseeritud maksakahjustust, tuleb kuni antud diagnoosi välistamiseni ravi ajutiselt katkestada.

Pahaloomulised kasvaja

Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvujate, sealhulgas lümfoomi tekkeriski.

JAK-inhibiitoreid, sealhulgas baritsitiniibi saavatel patsientidel on teatatud lümfoomi ja teiste pahaloomuliste kasvujate tekkest.

Tofatsitiniibi (üks teine JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud võrdlusravimiga kontrollitud uuringus vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel täheldati tofatsitiniibi kasutamisel pahaloomuliste kasvujate, eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitoritega.

Üle 65-aastastel patsientidel, samuti patsientidel, kes on praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad või kellel esinevad muud pahaloomulise kasvaja riskitegurid (nt praegu esinev või varem esinenud pahaloomuline kasvaja), tohib baritsitiniibi kasutada ainult juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

Perioodilisi nahauuringuid soovitatakse kõigile patsientidele, eriti neile, kellel esinevad nahavähi riskitegurid.

Venoosne trombembolia

Baritsitiniibi retrospektiivses vaatlusuuringus reumatoidartriidiga patsientidel täheldati venoosete trombembooliliste sündmuste (VTE) suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõik 4.8).

Tofatsitiniibi (üks teine JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud võrdlusravimiga kontrollitud uuringus vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel täheldati tofatsitiniibi kasutamisel VTE, sealhulgas süvaveenitromboosi (SVT) ja

kopsuarteri trombemboolia (KATE) annusest sõltuvat suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitoritega.

Kardiovaskulaarsete või pahaloomulise kasvaja riskiteguritega patsientidel (vt ka lõik 4.4 „Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused (MACE)“ ja „Pahaloomulised kasvajak“) tohib baritsitiniibi kasutada ainult juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

Muude teadaolevate VTE riskiteguritega (peale kardiovaskulaarsete või pahaloomulise kasvaja riskitegurite) patsientidel tuleb baritsitiniibi kasutada ettevaatusega. Muud VTE riskitegurid kui kardiovaskulaarsed või pahaloomulise kasvaja riskitegurid hõlmavad järgmist: eelnev VTE, suur operatsioon, immobilisatsioon, kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite või hormoonasendusravi kasutamine ja pärilik hüübimishäire.

Ravi ajal baritsitiniibiga tuleb patsiente VTE riski muutuste suhtes perioodiliselt uuesti hinnata.

VTE kahtluse korral, sõltumata annusest või näidustusest, tuleb VTE nähtude ja sümptomitega patsiente koheselt hinnata ning baritsitiniibi manustamine lõpetada.

Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused (MACE)

Baritsitiniibi retrospektiivses vaatlusuuringus reumatoidartriidiga patsientidel täheldati MACE suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitoritega ravitud patsientidega.

Tofatsitiniibi (üks teine JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud võrdlusravimiga kontrollitud uuringus vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel täheldati tofatsitiniibi kasutamisel raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (MACE), mida määratletakse kui kardiovaskulaarset surma, mittefataalset müokardiinfarkti (MI) ja mittefataalset insulti, suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitoritega.

Seetõttu tohib üle 65-aastastel patsientidel ning samuti patsientidel, kes on praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad, ja neil, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, baritsitiniibi kasutada ainult juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

Laboratoorne jälgimine

Tabel 1. Laboratoorsed näitajad ja nende jälgimise juhised

Laboratoorsed näitajad	Tegevus	Jälgimise juhised
Lipiidide sisaldus	Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia rahvusvahelisele ravijuhendile	12 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel vastavalt hüperlipideemia rahvusvahelisele ravijuhendile
Neutrofiilide absoluutarv (ANC)	Ravi tuleb katkestada, kui ANC on $< 1 \times 10^9$ rakku/l, ja ravi võib uuesti alustada siis, kui ANC on tõusnud sellest väärtusest kõrgemale	Enne ravi alustamist ja seejärel vastavalt tavapraktikale
Lümfotsüütide absoluutarv (ALC)	Ravi tuleb katkestada, kui ALC on $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l, ja ravi võib uuesti alustada siis, kui ALC on tõusnud sellest väärtusest kõrgemale	
Hemoglobiinisisaldus (Hb)	Ravi tuleb katkestada, kui Hb on < 8 g/dl ja ravi võib uuesti alustada siis, kui Hb on tõusnud sellest väärtusest kõrgemale	
Maksa aminotransferaasid	Kui esineb ravimindutseeritud maksakahjustuse kahtlus, tuleb ravi ajutiselt katkestada	

Immunosupressiivsed ravimid

Kombineeritud ravi bioloogiliste HMR-ide, bioloogiliste immunomodulaatorite või teiste Janus kinaaside (JAK) inhibiitoritega ei ole soovitatav, sest ei saa välistada täiendava immunosupressiooni riski.

Reumatoidartriidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral korral on saadud vähesel hulgal andmeid baritsitiniibi kasutamise kohta koos teiste tugevate immunosupressiivsete ravimitega peale metotreksaadi (nt asatiopriin, takroliimus, tsüklosporiin). Selliste kombinatsioonide kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia korral ei ole kasutamist koos tsüklosporiini või teiste tugevate immunosupressantidega uuritud ja see ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud baritsitiniibi manustamisega seotud ülitundlikkuse juhtudest. Raske allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Divertikuliit

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt on teatatud divertikuliidi ja seedetrakti perforatsiooni juhtudest (vt lõik 4.8). Baritsitiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult soole divertikuloosiga patsientidel ja eelkõige patsientidel, keda ravitakse samal ajal pikaajaliselt ravimitega, millega seostatakse divertikuliidi suurenenud riski: mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, kortikosteroidid ja opioidid. Patsiente, kellel ilmnevad uued kõhunähud ja -sümptomid, tuleb kohe hinnata, et aegsasti tuvastada divertikuliit või seedetrakti perforatsioon.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Immunosupressiivsed ravimid

Kombineeritud ravi bioloogiliste HMARR-ide, bioloogiliste immunomodulaatorite või teiste JAK inhibiitoritega ei ole uuritud. Reumatoidartriidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes oli baritsitiniibi kasutamine koos tugevate immunosupressiivsete ravimitega (nagu asatiopriin, takroliimus või tsüklosporiin) piiratud ja täiendava immunosupressiooni riski ei saa välistada. Atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia korral ei ole kasutamist koos tsüklosporiini või teiste tugevate immunosupressantidega uuritud ja see ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite võimalik toime baritsitiniibi farmakokineetikale

Transporterid

In vitro on baritsitiniib orgaaniliste anioonide transporteri (OAT)3, P-glükoproteiini (Pgp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ning MATE (*multidrug and toxic extrusion protein*)2-K substraat. Kliinilis-farmakoloogilises uuringus viis probenetsiidi (tugeva inhibeeriva potentsiaaliga OAT3 inhibiitor) manustamine baritsitiniibi AUC_(0-∞) ligikaudu 2-kordse suurenemiseni, samal ajal kui t_{max} või C_{max} väärtused ei muutunud. Seega tuleb patsientidel, kes võtavad tugeva inhibeeriva potentsiaaliga OAT3 inhibiitoreid (nagu probenetsiidid), baritsitiniibi soovitatavat annust poole võrra vähendada (vt lõik 4.2). Väiksema inhibeeriva potentsiaaliga OAT3 inhibiitoritega ei ole kliinilis-farmakoloogilist uuringut läbi viidud. Eelravim leflunomiid muudetakse kiiresti teriflunomiidiks, mis on nõrk OAT3 inhibiitor ja võib seetõttu põhjustada baritsitiniibi ekspositsiooni suurenemist. Kuna spetsiaalseid koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud, peab olema ettevaatlik leflunomiidi või teriflunomiidi samaaegsel manustamisega baritsitiniibiga. OAT3 inhibiitorite ibuprofeeni ja diklofenaki samaaegne kasutamine võib põhjustada baritsitiniibi ekspositsiooni suurenemist, kuid nende OAT3 inhibeeriva toime on väiksem kui probenetsiidil ning seetõttu ei ole kliiniliselt olulist koostoimet oodata. Baritsitiniibi manustamisega koos tsüklosporiini (Pgp/BCRP inhibiitor) või metotreksaadiga (erinevate transporterite, sh OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 ja MRP4 substraat) puudus kliiniliselt oluline toime baritsitiniibi ekspositsioonile.

Tsütokroom P450 ensüümid

In vitro on baritsitiniib tsütokroom P450 ensüümi (CYP)3A4 substraat, kuigi alla 10 % annusest metaboliseerub oksüdatsiooni teel. Kliinilis-farmakoloogilistes uuringutes puudus baritsitiniibi ja ketokonasooli (tugev CYP3A inhibiitor) koosmanustamisega kliiniliselt oluline toime baritsitiniibi farmakokineetikale. Baritsitiniibi manustamisega koos flukonasooli (mõõdukas CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 inhibiitor) või rifampitsiiniga (tugev CYP3A indutseerija) ei ilmnunud baritsitiniibi ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi.

Mao pH taset muutvad ravimid

Mao pH taseme tõusul omeprasooli toimele puudus kliiniliselt oluline toime baritsitiniibi ekspositsioonile.

Baritsitiniibi võimalik toime teiste ravimite farmakokineetikale

Transporterid

In vitro ei ole baritsitiniib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides OAT1, OAT2, OAT3, orgaaniliste katioonide transporteri (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 ja MATE2-K inhibiitor. Baritsitiniib võib olla kliiniliselt oluline OCT1 inhibiitor, kuid praegu ei ole teada selektiivseid OCT1 substraate, mille puhul võiks prognoosida kliiniliselt olulisi koostoimeid. Kliinilis-farmakoloogilistes uuringutes puudusid kliiniliselt olulised toimed ekspositsioonile

baritsitiniibi manustamisel koos digoksiini (Pgp substraat) või metotreksaadiga (paljude transporterite substraat).

Tsütokroom P450 ensüümid

Kliinilis-farmakoloogilistes uuringutes ei viinud baritsitiniibi ning CYP3A substraatide simvastatiini, etünüülöstradioli ja levonorgestreeli koosmanustamine nende ravimite farmakokineetika kliiniliselt oluliste muutusteni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

On näidatud, et JAK/STAT rada osaleb rakkude adhesioonis ja polaarsuses, mis võib mõjutada varajast embrüonaalset arengut. Baritsitiniibi kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rottidel ja küülikutel oli baritsitiniib teratogeenne. Loomkatsed näitavad, et baritsitiniibil võib suuremate annuste puhul olla ebasoodne toime luude arengule *in utero*.

Baritsitiniib on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravi. Kui patsient rasestub baritsitiniibi kasutamise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas baritsitiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad loomade kohta saadud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud baritsitiniibi eritumist piima (vt lõik 5.3).

Ei saa välistada riski vastündinutele/imikutele ning baritsitiniibi ei tohi kasutada imetamise ajal. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed viitavad, et ravi baritsitiniibiga võib ravi ajal vähendada naiste fertiilsust, kuid puudub toime meeste spermatogeneesile (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Baritsitiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Baritsitiniibi kasutamisel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid LDL-kolesterooli taseme tõus (26,0 %), ülemiste hingamisteede infektsioonid (16,9 %), peavalu (5,2 %), *herpes simplex* (3,2 %) ja kuseteede infektsioonid (2,9 %). Reumatoidartriidiga patsientidel tekkis aeg-ajalt tõsine kopsupõletik ja tõsine *herpes zoster*.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissagedused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 10\,000$). Tabelis 2 toodud esinemissagedused põhinevad reumatoidartriidi, atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia näidustuste puhul täiskasvanutel läbi viidud kliinilistest uuringutest ja/või turuletulekujärgselt saadud koondandmetel, kui ei ole teisiti täpsustatud; kui näidustuste vahel täheldati märkimisväärseid erinevusi, on need välja toodud tabeli all olevate märkustena.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	<i>Herpes zoster</i> ^b <i>Herpes simplex</i> Gastroenteriit Kuseteede infektsioonid Kopsupõletik ^d Follikuliit ^g	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütoos > 600 x 10 ⁹ rakku/l ^{a, d}	Neutropeenia < 1 x 10 ⁹ rakku/l ^a
Immuunsüsteemi häired			Näo turse, urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkolesteroleemia ^a		Hüpertriglütserideemia ^a
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Vaskulaarsed häired			Süvaveeni tromboos ^b
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuemboolia ^f
Seedetrakti häired		Iiveldus ^d Kõhuvalu ^d	Divertikuliit
Maksa ja sapiteede häired		ALAT-i aktiivsuse tõus ≥ 3 x ULN ^{a, d}	ASAT-i aktiivsuse tõus ≥ 3 x ULN ^{a, e}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Akne ^e	
Uuringud		Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine > 5 x ULN ^{a, c}	Kehakaalu tõus

^a Hõlmab laboratoorse jälgimise käigus tuvastatud muutusi (vt tekst allpool).

^b *Herpes zoster*'i ja süvaveeni tromboosi esinemissagedus põhineb reumatoidartriidi kliinilistel uuringutel.

^c Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes oli akne ja kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise > 5 x ULN esinemissagedus aeg-ajalt.

^d Atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes oli iivelduse ja ALAT ≥ 3 x ULN esinemissagedus aeg-ajalt. Koldelise alopeetsia kliinilistes uuringutes oli kõhuvalu esinemissagedus aeg-ajalt. Atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia kliinilistes uuringutes oli kopsupõletiku ja trombotsütoosi > 600 x 10⁹ rakku/l esinemissagedus aeg-ajalt.

^e Koldelise alopeetsia kliinilistes uuringutes oli ASAT ≥ 3 x ULN esinemissagedus sage.

^f Kopsuemboolia esinemissagedus põhineb reumatoidartriidi ja atoopilise dermatiidi kliinilistel uuringutel.

^g Follikuliiti täheldati koldelise alopeetsia kliinilistes uuringutes. Tavaliselt tekkis see juuste tagasikasvuga seotud peanaha piirkonnas.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes varem ravi mittesaanud patsientidel oli 52 nädala jooksul iivelduse esinemissagedus suurem metotreksaadi ja baritsitiniibi kombinatsioonravi (9,3 %) kui ainult

metotreksaadi (6,2 %) või baritsitiniibi (4,4 %) kasutamise puhul. Reumatoidartriidi, atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia kliinilistest uuringutest saadud koondandmete põhjal esines iiveldust kõige sagedamini esimesel kahel ravinädalal.

Kõhuvalu juhud olid tavaliselt kerged, mööduvad, ei olnud seotud infektsioosete või põletikuliste seedetrakti häiretega ega põhjustanud ravi katkestamist.

Infektsioonid

Reumatoidartriidi, atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia kliinilistest uuringutest saadud koondandmete põhjal olid enamik kerged kuni keskmise raskusega infektsioonid. Uuringutes, kus kasutati mõlemat annust, teatati infektsioonidest 31,0%-l, 25,7%-l ja 26,7%-l patsientidest vastavalt 4 mg, 2 mg ja platseebo rühmas. Reumatoidartriidi uuringutes oli kombineeritud ravi korral metotreksaadiga infektsioonide esinemissagedus suurem kui baritsitiniibi monoterapia puhul. *Herpes zoster*'i esinemissagedus reumatoidartriidi korral oli sage, atoopilise dermatiidi korral väga harv ja koldelise alopeetsia korral aeg-ajalt. Atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes esines baritsitiniibi kasutamisel vähem antibiootikumravi vajanud nahainfektsioone kui platseebo puhul.

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli baritsitiniibi puhul sarnane platseeboga. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus püsis ravimi pikaajalisel kasutamisel muutumatuna. Kliiniliste uuringute programmis oli tõsiste infektsioonide üldine esinemissageduse määr reumatoidartriidi korral 3,2 juhtu, atoopilise dermatiidi korral 2,1 juhtu ja koldelise alopeetsia korral 0,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Reumatoidartriidiga patsientidel tekkis aeg-ajalt tõsine kopsupõletik ja tõsine *herpes zoster*.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

16 nädalat kestnud uuringutes teatati annusest sõltuvastalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisest veres. Keskmise ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse suurenemine püsis aja jooksul muutumatuna. Enamik maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise $\geq 3 \times$ ULN juhtudest olid asümptomaatilised ja mööduvad.

Reumatoidartriidiga patsientidel põhjustas kombinatsioon baritsitiniibi ja potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega (nt metotreksaat) maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõusu esinemissageduse suurenemiseni.

Lipiidide sisalduse suurenemine

Reumatoidartriidi, atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia kliinilistest uuringutest saadud koondandmete põhjal seostati ravi baritsitiniibiga lipiidide, sealhulgas üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja suure tihedusega lipoproteiini (HDL) kolesterooli sisalduse annusest sõltuva suurenemisega. LDL/HDL suhe ei muutunud. Lipiididesisalduse suurenemist täheldati 12. nädalal, mis püsis seejärel (kaasa arvatud reumatoidartriidi pikaajalise jätku-uuringu jooksul) ravieelsest suuremate väärtuste juures muutumatuna. Atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsiaga patsientidel suurenesid 52 nädala jooksul keskmine üld- ja LDL-kolesterooli sisaldus. Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes seostati ravi baritsitiniibiga triglütseriidide sisalduse annusest sõltuva suurenemisega. Atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia kliinilistes uuringutes triglütseriidide sisaldus ei suurenenud.

LDL-kolesterooli tõus taandus statiinravi tulemusena ravieelse tasemeni.

Kreatiinfosfokinaas (KFK)

Ravi baritsitiniibiga seostati KFK aktiivsuse annusest sõltuva suurenemisega. Keskmise KFK aktiivsus oli suurenenud 4. nädalal ja seejärel jäi püsima ravieelsest suurem väärtus. Kõigi näidustuste puhul olid enamik KFK aktiivsuse suurenemise $> 5 \times$ ULN juhtudest mööduvad ega vajanud ravi katkestamist.

Kliinilistes uuringutes kinnitatud rabdomüolüüsi juhtusid ei esinenud.

Neutropeenia

Keskmine neutrofiilide arv vähenes 4. nädalal ja see püsis aja jooksul ravieelsest väiksema väärtuse juures muutumatuna. Puudus selge seos neutropeenia ja tõsiste infektsioonide esinemise vahel. Kuid kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui ANC vähenes $< 1 \times 10^9$ rakku/l.

Trombotsütoos

Täheldati annusest sõltuvat keskmise trombotsüütide arvu suurenemist, mis püsis aja jooksul ravieelsest suurema väärtuse juures muutumatuna.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Juveniile idiopaatilise artriidi kliiniliste uuringute programmis sai baritsitiniibi ükskõik millise annuse kokku 220 patsienti vanuses 2 kuni 18 aastat, mis tähendab 326 ravimiga kokkupuute patsiendiaastat.

Lastel, keda raviti baritsitiniibiga juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilise uuringu platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud uuringuperioodi jooksul (n=82), oli peavalu väga sage (11 %), neutropeenia < 1000 rakku/mm³ sage (2,4 %, üks patsient) ja kopsuemboolia sage (1,2 %, üks patsient) kõrvaltoime.

Atoopiline dermatiit lastel

Lastel ja noorukitel põhineb ohutuse hindamine ohutusandmetel, mis saadi III faasi uuringust BREEZE-AD-PEDS, kus baritsitiniibi ükskõik millise annuse said 466 patsienti vanuses 2...18 aastat. Üldiselt oli ohutusprofiil nendel patsientidel võrreldav täiskasvanute populatsioonis täheldatuga. Neutropeeniat ($< 1 \times 10^9$ rakku/l) esines sagedamini (1,7 %) kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on täiskasvanud patsientidele manustatud üksikannuseid kuni 40 mg ja korduvannuseid kuni 20 mg ööpäevas 10 päeva jooksul ilma annust limiteeriva toksilisuse tekketa. Spetsiifilisi toksilisi toimeid ei tuvastatud. Tervetele vabatahtlikele üksikannuse 40 mg manustamisel saadud farmakokineetilised andmed näitavad, et oodata on manustatud annusest enam kui 90 % eritumist 24 tunni jooksul. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiendid, kellel tekivad kõrvaltoimed, peavad saama sobivat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA37

Toimemehhanism

Baritsitiniib on Janus kinaaside JAK1 ja JAK2 selektiivne ja pöörduv inhibiitor. Isoleeritud ensüümanalüüsides inhibeeris baritsitiniib JAK1, JAK2, türosiinkinaas 2 ja JAK3 aktiivsust vastavate IC₅₀ väärtustega 5,9, 5,7, 53 ja > 400 nM.

Janus kinaasid (JAK-id) on ensüümid, mis edastavad rakupinna retseptoritelt pärinevad rakusisesed signaalid paljudele tsütokiinidele ja kasvufaktoritele, mis osalevad vereloomes, põletiku tekkes ja

immuunfunktsioonis. Rakusiseses signaaliülekanne rajab JAK-id fosforüülivad ja aktiveerivad signaali edastajaid ja transkriptsiooni aktivaatoreid (STAT-id), mis aktiveerivad rakus geeniekspressiooni. Baritsitiniib moduleerib neid signaaliülekanne radu, inhibeerides osaliselt JAK1 ja JAK2 ensümaatilist aktiivsust ja vähendades seeläbi STAT-ide fosforüülimist ja aktiveerimist.

Farmakodünaamilised toimed

IL-6 indutseeritud STAT3 fosforüülimise inhibeerimine

Baritsitiniibi manustamine viis IL-6 indutseeritud STAT3 fosforüülimise annusest sõltuva inhibeerimiseni tervete isikute täisveres; inhibeerimine oli maksimaalne 2 tundi pärast ravimi manustamist ja taandus peaaegu ravieelse tasemeni 24 tunni möödudes.

Immunoglobuliinid

IgG, IgM ja IgA keskmised väärtused seerumis vähenesid 12. nädalaks pärast ravi alustamist ja püsisid ravieelsest madalamate väärtuste juures muutumatuna vähemalt 104 nädalat. Enamikel patsientidel jäid immunoglobuliinide muutused normivahemiku piiridesse.

Lümfotsüüdid

Keskmine lümfotsüütide absoluutarv oli suurenenud 1 nädal pärast ravi alustamist, vähenes ravieelse tasemeni 24. nädalaks ja püsis seejärel muutumatuna vähemalt 104 nädalat. Enamikel patsientidel jäid lümfotsüütide arvu muutused normivahemiku piiridesse.

C-reaktiivne valk

Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati C-reaktiivse valgu (CRV) vähenemist seerumis juba 1 nädal pärast ravi alustamist, mis jäi püsima kogu ravi vältel.

Kreatiniin

Kliinilistes uuringutes kutsus baritsitiniib esile seerumi kreatiniinisalduse keskmise suurenemise 3,8 µmol/l pärast kaks nädalat kestnud ravi ning püsis seejärel muutumatuna. See võib olla tingitud kreatiniini sekretsiooni pärssimisest baritsitiniibi poolt neerutorukestes. Seetõttu võivad seerumi kreatiniinisaldusel põhinevad glomerulaarfiltratsiooni kiiruse väärtused veidi väheneda ilma neerutalitluse tegeliku halvenemise või renaalsete kõrvaltoimete tekketa. Koldelise alopeetsia korral jätkus keskmise seerumi kreatiniinisalduse suurenemine kuni 52. nädalani. Atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia korral seostati baritsitiniibi kasutamist tsüstatiin C (kasutatakse samuti glomerulaarfiltratsiooni kiiruse hindamiseks) sisalduse vähenemisega 4. nädalal, pärast seda edasist langust ei täheldatud.

In vitro naha mudelid

In vitro inimese naha mudelis, mis eksponeeriti proinflammatoorsetele tsütokiinidele (st IL-4, IL-13, IL-31), vähenes baritsitiniibi toimel epidermaalsete keratinotsüütide pSTAT3 ekspressioon ja suurenes filagriini ekspressioon; filagriin on valk, millel on roll naha barjäärifunktsioonis ja atoopilise dermatiidi patogeneesis.

Vaktsiiniuuring

Baritsitiniibi mõju mitte-elusvaktsiinide suhtes tekkivale humoraalsele immuunvastusele hinnati 106-l reumatoidartriidiga patsiendil, kes said püsiravi 2 või 4 mg baritsitiniibiga ja kellele manustati inaktiveeritud pneumokoki või teetanuse vaktsiini. Enamik nendest patsientidest (n = 94) said samaaegset ravi metotreksaadiga. Kogupopulatsioonis viis pneumokokknakkuse vastane vaktsineerimine rahuldava IgG immuunvastuse tekkeni 68 %-l (95 % CI: 58,4 %; 76,2 %) patsientidest. 43,1 % (95 % CI: 34 %; 52,8 %) patsientidest saavutas rahuldava IgG immuunvastuse teetanuse vastase vaktsineerimise suhtes.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit

Üks kord ööpäevas manustatud baritsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati neljas III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus ACR/EULAR 2010 kriteeriumide alusel diagnoositud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel (tabel 3). Nõutav oli vähemalt 6 valuliku ja 6 turses liigese olemasolu uuringu alguses. Kõik patsiendid, kes osalesid nendes uuringutes kuni lõpuni, olid sobilikud liituma pikaajalise jätku-uuringuga, et saada ravi veel kuni 7 aasta vältel.

Tabel 3. Kliiniliste uuringute kokkuvõte

Uuringu nimetus (kestus)	Populatsioon (osalejate arv)	Ravirühmad	Põhiliste tulemusnäitajate kokkuvõte
RA-BEGIN (52 nädalat)	MTX-ravi mittesaanud ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baritsitiniib 4 mg QD • Baritsitiniib 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: ACR20 24. nädalal • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • Radioloogilise leiu progresseerumine (mTSS) • Madal haiguse aktiivsus ja remissioon (SDAI)
RA-BEAM (52 nädalat)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baritsitiniib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg s.c. Q2W • Platseebo <p>Kõik patsiendid said baasravi MTX-iga</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: ACR20 12. nädalal • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • Radioloogilise leiu progresseerumine (mTSS) • Madal haiguse aktiivsus ja remissioon (SDAI) • Hommikune liigesjäikus
RA-BUILD (24 nädalat)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baritsitiniib 4 mg QD • Baritsitiniib 2 mg QD • Platseebo <p>Foonravi konventsionaalsete HMR-idega⁵, kui uuringuga liitumise ajal kasutati konventsionaalset HMR-i püsiannuses</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: ACR20 12. nädalal • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • Madal haiguse aktiivsus ja remissioon (SDAI) • Radioloogilise leiu progresseerumine (mTSS) • Hommikune liigesjäikus
RA-BEACON (24 nädalat)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baritsitiniib 4 mg QD • Baritsitiniib 2 mg QD • Platseebo <p>Foonravi konventsionaalsete HMR-idega⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: ACR20 12. nädalal • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • Madal haiguse aktiivsus ja remissioon (SDAI)

Lühendid: QD = üks kord ööpäevas; Q2W = üks kord iga 2 nädala järel; s.c. = subkutaanselt; ACR = Ameerika Reumatoloogia Kolleegium (*American College of Rheumatology*); SDAI = lihtsustatud haiguse aktiivsuse indeks (*Simplified Disease Activity Index*); HAQ-DI = tervise hindamise küsimustik-puude indeks (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*); mTSS = modifitseeritud Sharpi üldskoor (*modified Total Sharp Score*)

¹ Patsiendid, kes olid saanud vähem kui 3 annust metotreksaati (MTX); ei olnud varem saanud ravi teiste konventsionaalsete või bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMR-id).

² Patsiendid, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust MTX-iga (+/- teiste konventsionaalsete HMR-idega); ei olnud varem saanud bioloogilist ravi.

³ Patsiendid, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ≥ 1 konventsionaalset HMR-i; ei olnud varem saanud bioloogilist ravi.

⁴ Patsiendid, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ≥ 1 bioloogilist HMR-i; sealhulgas vähemalt ühte TNF inhibiitorit.

⁵ Kõige sagedasemad samaaegselt kasutatud konventsionaalsed HMR-id olid MTX, hüdroksüklorokviin, leflunomiid ja sulfasalasiin.

Kliiniline ravivastus

Kõikides uuringutes oli baritsitiniibi annuses 4 mg üks kord ööpäevas saanud patsientidel 12. nädalal statistiliselt oluliselt kõrgem ACR20, ACR50 ja ACR70 ravivastuse määr võrreldes platseebo, metotreksaadi või adalimumabiga (tabel 4). Aeg toime avaldumiseni oli kiire kõikide näitajate osas

ning oluliselt paremaid ravivastuseid täheldati juba 1. nädalal. Täheldati püsivaid ravivastuse määrasid; ACR20/50/70 ravivastused püsisid vähemalt 2 aastat, sh pikaajalise jätku-uuringu jooksul.

Ravi 4 mg baritsitiniibiga üksinda või kombinatsioonis konventsionaalsete HMR-idega viis kõigi ACR üksikkomponentide, sealhulgas valulike ja turses liigeste arvu, patsiendi ja arsti üldhinnangu, HAQ-DI, valuhinnangu ja CRV olulise paranemiseni võrreldes platseebo, MTX-i või adalimumabiga.

Baritsitiniibiga samaaegselt kasutatud HMR-i tüübi järgi määratletud alarühmades ei täheldatud olulisi efektiivsuse ja ohutuse erinevusi.

Remissioon ja madal haiguse aktiivsus

Remissiooni ($SDAI \leq 3,3$ ja $CDAI \leq 2,8$) või madala haiguse aktiivsuse või remissiooni ($DAS28-ESR$ või $DAS28-hsCRP \leq 3,2$ ja $DAS28-ESR$ või $DAS28-hsCRP < 2,6$) saavutas 12. ja 24. nädalal statistiliselt oluliselt suurem arv 4 mg baritsitiniibiga ravitud patsiente platseebo või MTX-iga võrreldes (tabel 4).

Suuremat remissiooni määra võrreldes platseeboga täheldati juba 4. nädalal. Remissiooni ja haiguse aktiivsuse madalad määrad püsisid vähemalt 2 aastat. Pikaajalise jätku-uuringu kuni 6-aastase jälgimise käigus saadud andmed näitavad haiguse aktiivsuse/remissiooni püsivalt madalaid määrasid.

Tabel 4. Ravivastus, remissioon ja füüsiline funktsioon

Uuring	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD			RA-BEACON		
	MTX-ravi mittesaanud			MTX-IR patsiendid			cDMARD-IR patsiendid			TNF-IR patsiendid		
Ravirühm	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Nädal 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Nädal 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Nädal 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Nädal 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Nädal 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Nädal 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Nädal 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Nädal 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***††}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Nädal 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Nädal 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Nädal 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Nädal 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Nädal 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Nädal 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Nädal 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Nädal 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Nädal 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Nädal 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI minimaalne kliiniliselt oluline erinevus (HAQ-DI skoori langus ≥ 0,30):												
Nädal 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Nädal 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Nädal 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Märkus: Ravile reageerinute protsent igal ajamomendil põhines esialgu ravi saama randomiseeritud patsientidel (N). Patsiendid, kes katkestasid või said päästeravi, loeti seejärel ravile mittereageerinuteks.

Lühendid: ADA = adalimumab; BARI = baritsitiniib; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. platseebo (vs. MTX uuringus RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs. adalimumab

Radioloogiline ravivastus

Baritsitiniibi toimet struktuuraalse liigesekahjustuse progresseerumisele hinnati radioloogiliselt uuringutes RA-BEGIN, RA-BEAM ja RA-BUILD ning hindamiseks kasutati modifitseeritud Sharpi üldskoori (mTSS) ja selle komponente, erosiivsuse astet ja liigesepilu kitsenemise skoori.

Ravi 4 mg baritsitiniibiga viis struktuuraalse liigesekahjustuse progresseerumise statistiliselt olulise vähenemiseni (tabel 5). Eroosiivsuse astme ja liigesepilu kitsenemise skoori analüüsid olid kooskõlas üldskooridega. Patsientide protsent, kellel ei esinenud radioloogilist progresseerumist (mTSS muutus ≤ 0), oli 24. ja 52. nädalal oluliselt suurem 4 mg baritsitiniibi kui platseebo puhul.

Tabel 5. Radioloogilised muutused

Uuring	RA-BEGIN MTX-ravi mittesaanud patsiendid			RA-BEAM MTX-IR patsiendid			RA-BUILD cDMARD-IR patsiendid		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modifitseeritud Sharpi üldskoor, keskmine muutus võrreldes ravieelsega:									
Nädal 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Nädal 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Ilma radioloogilise progresseerumiseta patsientide protsent^b:									
Nädal 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Nädal 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Lühendid: ADA = adalimumab; BARI = baritsitiniib; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo

^a Platseebo andmed 52. nädalal saadi lineaarset ekstrapolatsiooni kasutades.

^b Progresseerumise puudumist määratleti kui mTSS muutust ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. platseebo (vs. MTX uuringus RA-BEGIN)

Füüsilise funktsiooni vastus ja tervisega seotud tulemused

Ravi 4 mg baritsitiniibiga üksinda või kombinatsioonis konventsionaalsete HMR-idega viis füüsilise funktsiooni (HAQ-DI) ja valu (0-100 visuaalne analoogskaala) olulise paranemiseni võrreldes kõigi võrdlusravimitega (platseebo, MTX, adalimumab). Paranemist täheldati juba 1. nädalal ning uuringutes RA-BEGIN ja RA-BEAM püsis see kuni 52 nädalat.

Uuringutes RA-BEAM ja RA-BUILD viis ravi 4 mg baritsitiniibiga hommikuse liigesejäikuse, mille hindamiseks kasutati elektroonilisi patsiendipäevikuid, keskmise kestuse ja raskuse olulise paranemiseni võrreldes platseebo või adalimumabiga.

Kõikides uuringutes teatasid baritsitiniibiga ravitud patsiendid terviseküsimustiku lühivorm 36 füüsilise komponendi skoori (*Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score*) põhjal hinnatud patsiendi kirjeldatud elukvaliteedi ja FACIT-F (kroonilise haiguse ravi funktsionaalne hindamine-väsimuse skoor, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*) põhjal hinnatud väsimuse paranemisest.

Baritsitiniib 4 mg vs. 2 mg

4 mg ja 2 mg annuste efektiivsuse erinevused olid kõige märkimisväärsed bioloogilise HMR-iga ebapiisava ravivastuse saavutanud populatsioonis (RA-BEACON), kus ACR komponentide (turses liigete arv, valulike liigete arv ja erütrotsüütide settekiirus) statistiliselt olulist paranemist näidati 24. nädalal baritsitiniibi 4 mg annuse puhul võrreldes platseeboga, kuid mitte baritsitiniibi 2 mg annuse puhul võrreldes platseeboga. Lisaks oli uuringutes RA-BEACON ja RA-BUILD toime algus kiirem ja toime üldjuhul tõhusam 4 mg kui 2 mg annuse puhul.

Pikaajalises jätku-uuringus randomiseeriti uuringutes RA-BEAM, RA-BUILD ja RA-BEACON osalenud patsiendid, kes saavutasid püsiva madala haiguse aktiivsuse või remissiooni (CDAI ≤ 10) pärast vähemalt 15 kuud kestnud ravi 4 mg baritsitiniibiga üks kord ööpäevas, uuesti vahekorras 1:1 topelpimemenetluse teel jätkama ravi 4 mg-ga üks kord ööpäevas või vähendama annust 2 mg-ni üks kord ööpäevas. Enamikel patsientidest säilis madal haiguse aktiivsus või remissioon CDAI skoori põhjal:

- 12. nädalal: 451/498 (91 %), kes jätkasid ravi 4 mg-ga vs. 405/498 (81 %), kes vähendasid annust 2 mg-ni ($p \leq 0,001$)
- 24. nädalal: 434/498 (87 %), kes jätkasid ravi 4 mg-ga vs. 372/498 (75 %), kes vähendasid annust 2 mg-ni ($p \leq 0,001$)
- 48. nädalal: 400/498 (80 %), kes jätkasid ravi 4 mg-ga vs. 343/498 (69 %), kes vähendasid annust 2 mg-ni ($p \leq 0,001$)

- 96. nädalal: 347/494 (70 %), kes jätkasid ravi 4 mg-ga vs. 297/496 (60 %), kes vähendasid annust 2 mg-ni ($p \leq 0,001$)

Enamik patsiente, kellel kadus madal haiguse aktiivsus või remissioon pärast annuse vähendamist, saavutas uuesti kontrolli haiguse üle pärast annuse 4 mg ennistamist.

Atoopiline dermatiit täiskasvanutel

Baritsitiniibi efektiivsust ja ohutust monoterapijana või kombinatsioonis paiksete kortikosteroididega (*topical corticosteroids*, TCS) hinnati kolmes III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 16-nädalases uuringus (BREEZE-AD1, -AD2 ja -AD7). Uuringutes osales 1568 patsienti mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga, mida määratleti kui uurija üldhinnangu (*Investigator's Global Assessment*, IGA) skoori ≥ 3 , ekseemi leviku ja raskuse indeksi (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) skoori ≥ 16 ja kehapiina (*body surface area*, BSA) haaratust ≥ 10 %.

Uuringutesse sobivad patsiendid olid üle 18 aasta vanused ning ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud paikseid ravimpreparaate. Patsientidele oli lubatud päästeravi (paikne või süsteemne ravi), mille saamise korral loeti nad ravivastust mittesaavutanuteks. BREEZE-AD7 uuringu alguses said kõik patsiendid paiksete kortikosteroididega kombinatsioonravi ja patsientidele oli lubatud kasutada paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid. Kõik patsiendid, kes lõpetasid need uuringud, olid sobilikud liituma pikaajalise jätku-uuringuga (BREEZE AD-3), et saada kuni 2 aasta jooksul jätkuravi.

52-nädalases III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus BREEZE-AD4 hinnati baritsitiniibi efektiivsust kombinatsioonis paiksete kortikosteroididega mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga 463 -l patsiendil, kellel oli suukaudne ravi tsüklosporiiniga ebaõnnestunud, talumatu või vastunäidustatud.

Ravieelsed tunnused

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7, ja -AD4) oli kõigi ravirühmade lõikes 37 % naised, 64 % euroopiidse rassi esindajad, 31 % asiaadid ja 0,6 % mustanahalised ning keskmine vanus oli 35,6 %. Nendes uuringutes oli 42 % kuni 51 %-l patsientidest IGA algskoor 4 (raske atoopiline dermatiit) ja 54 % kuni 79 % patsientidest olid saanud eelnevat süsteemset atoopilise dermatiidi ravi. Keskmine EASI algskoor oli varieerus 29,6 kuni 33,5, ravieelne nädala keskmine sügeluse NRS-i skoor oli vahemikus 6.5 kuni 7,1, ravieelne keskmine DLQI oli vahemikus 13,6 kuni 14,9 ja keskmine HADS depressiooni ja ärevuse algskoor vahemikus 10.9 kuni 12,1.

Kliiniline ravivastus

16-nädalased monoterapia uuringud (BREEZE-AD1 ja BREEZE-AD2) ja TCS (paiksete kortikosteroididega) kombinatsioonravi uuring (BREEZE-AD7)

Uuringutes BREEZE-AD1 ja BREEZE-AD2 saavutas 16. nädalal IGA 0 või 1 ravivastuse, EASI75 või sügeluse NRS-i paranemise ≥ 4 punkti võrra platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk 4 mg baritsitiniibi rühma randomiseeritud patsiente (tabel 6). Joonisel 1 on toodud EASI keskmine protsentuaalne muutus algväärtusest.

Oluliselt suurem hulk 4 mg baritsitiniibi rühma randomiseeritud patsiente saavutas sügeluse NRS-i kiire paranemise võrreldes platseeboga ≥ 4 punkti võrra (esimese ravinädala jooksul BREEZE-AD1 ja AD2 uuringus; ning teiseks ravinädalaks uuringus BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Uuringute alamrühmades (kehakaal, vanus, sugu, rass, haiguse raskus ja eelnev ravi, sh immunosupressandid) täheldatud ravitoime oli kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis saadud tulemustega.

Tabel 6. Baritsitiniibi monoterapia efektiivsus 16. nädalal (FAS^a)

Uuring	Monoterapia						TCS kombinatsioon		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Ravirühm	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 või 1, ravivastuse saavutanute % ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, ravivastuse saavutanute % ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Sügeluse NRS (paranemine ≥ 4 punkti võrra), ravivastuse saavutanute % ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baritsitiniib; PBO = platseebo

* statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandamata; ** statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandatud.

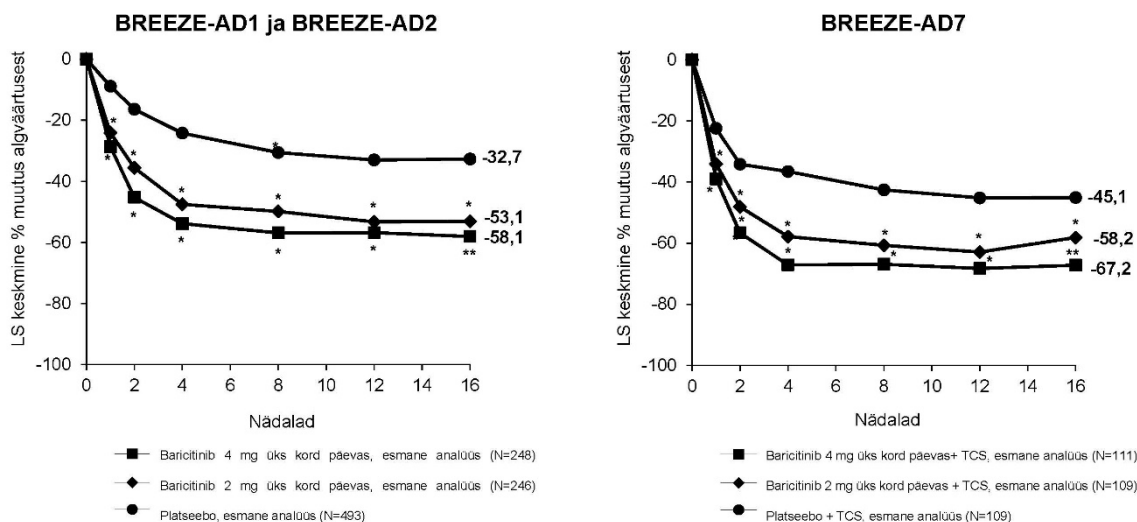
^a Täielik analüüsikogum (FAS), sealhulgas kõik randomiseeritud patsiendid.

^b Ravivastuse saavutanud patsienti määratleti kui patsienti, kellel oli IGA 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“) koos skoori langusega vähemalt ≥ 2 punkti võrra IGA skaalal 0...4.

^c Ravivastuse mittaasaavutamise arvestamine: päästeravi saanud või puuduvate andmetega patsiendid loeti ravivastust mittaasaavutanud patsientideks.

^d Tulemused on esitatud hindamiseks sobiliku patsientide alarühma kohta (patsiendid, kellel oli sügeluse NRS-i algskoor ≥ 4).

Joonis 1. EASI keskmine protsentuaalne muutus algväärtusest (FAS^a)



LS = vähimruutude; * statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandamata; ** statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandatud.

^a Täielik analüüsikogum (FAS), sealhulgas kõik randomiseeritud patsiendid. Pärast päästeravi või pärast ravimi alalist ärajätmist kogutud andmed loeti puuduvateks andmeteks. LS keskmised on saadud kordusmõõtmistega segamudeli (*Mixed Model with Repeated Measures*, MMRM) analüüsist.

Ravivastuse püsivus

Et hinnata ravivastuse püsivust, olid pikaajalises jätku-uuringus BREEZE-AD3 osalemiseks sobilikud 1373 uuritavat, keda raviti baritsitiniibiga 16 nädala jooksul uuringutes BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) ja BREEZE-AD7 (N=292). Andmed on saadud kuni 68 kumulatiivse ravinädala kohta uuringutes BREEZE-AD1 ja BREEZE-AD2 osalenud patsientidelt ja kuni 32 kumulatiivse ravinädala kohta uuringus BREEZE-AD7 osalenud patsientidelt. Peale baritsitiniibi ravi alustamist ja vähemalt mõningase ravivastuse järgselt täheldati püsivat kestvat ravivastust skooriga (IGA 0, 1 või 2).

Elukvaliteet/patsiendi raporteeritud tulemused atoopilise dermatiidi korral

Mõlemas monoterapia uuringus (BREEZE-AD1 ja BREEZE-AD2) ja paiksete kortikosteroididega kombinatsioonravi uuringus (BREEZE-AD7) olid baritsitiniib 4 mg toimel 16. nädalal oluliselt paranenud patsiendi raporteeritud tulemused, kaasa arvatud sügelus (NRS), uni (mõõdetuna ADSS alusel), nahavalu (nahavalu NRS), elukvaliteet (DLQI) ning ärevuse ja depressiooni sümptomid (HADS) võrreldes platseeboga (vt tabel 7).

Tabel 7. Elukvaliteet/patsiendi raporteeritud tulemused baritsitiniibi monoterapia ja baritsitiniibi + TCS kombinatsioonravi puhul 16. nädalal (FAS)^a

Uuring	Monoterapia						Kombinatsioonravi TCS-iga		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Ravirühm	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS muutus ≥ 2-punktiline paranemine, ravile vastanute % ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Nahavalu NRS-i muutus, keskmise (SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
DLQI muutus, keskmise (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
HADS muutus, keskmise (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baritsitiniib; PBO = platseebo

* statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandamata; ** statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandatud.

^a Täielik analüüsikogum (FAS), sealhulgas kõik randomiseeritud patsiendid.

^b Esitatud tulemused on LS keskmine muutus algväärtusest (SE). Pärast päästeravi või pärast ravimi alalist ärajätmist kogutud andmed loeti puudevateks andmeteks. LS keskmised on saadud kordusmõõtmistega segamudeli (MMRM) analüüsist.

^c ADSS punkt 2: sügelusest tingitud öiste ärkamiste keskmine arv.

^d Ravivastuse mittesaavutamise arvestamine: päästeravi saanud või puudevate andmetega patsiendid loeti ravivastust mittesaavutanud patsientideks. Tulemused näidatud hinnanguks sobivate patsientide kohta (ADSS punkt 2 ≥ 2 algväärtusest).

Kliiniline ravivastus patsientidel, kellel on ravi tsüklosporiiniga ebaõnnestunud, talumatu või vastunäidustatud (uuring BREEZE-AD4)

Uuringusse kaasati kokku 463 patsienti, kellel oli ravi suukaudse tsüklosporiiniga kas ebaõnnestunud (n=173), talumatu (n=75) või vastunäidustatud (n=126). Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalaks EASI-75. Tabelis 8 on kokku võetud esmane ja mõned kõige olulisemad teisesed tulemusnäitajad 16. nädalal.

Tabel 8: Baritsitiniibi efektiivsus kombinatsioonis TCS^a-iga 16. nädalal uuringus BREEZE-AD4 (FAS)^b

Uuring	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, ravivastuse saavutanute % ^c	17,2	27,6	31,5 **
IGA 0 või 1, ravivastuse saavutanute % ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus algväärtusest (SE) ^d	8,2	22,9 *	38,2**
DLQI keskmise muutus (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6.57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = platseebo

* statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandamata; ** statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandatud.

^a Kõik patsiendid said samaaegset ravi paiksete kortikosteroididega ja neil oli lubatud kasutada paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid.

^b Täielik analüüsikogum (FAS) hõlmab kõiki randomiseeritud patsiente.

^c Ravivastuse mittaasaavutamise arvestamine: päästeravi saanud või puuduvate andmetega patsiendid loeti ravivastust mittaasaavutanud patsientideks.

^d Pärast päästeravi või pärast ravimi alalist ärajätmist kogutud andmed loeti puuduvateks andmeteks. LS keskmised on saadud kordusmõõtmistega segamudeli (MMRM) analüüsist.

^e Ravivastuse saavutanud patsienti määratleti kui patsienti, kellel oli IGA 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“) koos skoori langusega vähemalt ≥ 2 punkti võrra IGA skaalal 0...4.

^f Tulemused on esitatud hindamiseks sobilikute patsientide alarühma kohta (patsiendid, kellel oli sügeluse NRS-i algskoor ≥ 4).

Koldeline alopeetsia

Üks kord ööpäevas manustatava baritsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati ühes adaptiivses II/III faasi uuringus (BRAVE-AA1) ja ühes III faasi uuringus (BRAVE-AA2). Uuringu BRAVE-AA1 III faasi osa ja III faasi uuring BRAVE-AA2 olid randomiseeritud topelpimedad platseebokontrolliga 36-nädalased uuringud, mille jätkufaasid kestsid kuni 200 nädalat. Mõlemas III faasi uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 2:2:3 saama platseebot, 2 mg või 4 mg baritsitiniibi. Sobivad patsiendid olid meessoost täiskasvanud patsiendid vanuses 18...60 aastat ja täiskasvanud naissoost patsiendid vanuses 18...70 aastat, kellel oli raske koldelise alopeetsia (juuste väljalangemine peanahalt ≥ 50 % ulatuses) käimasolev episood kestnud üle 6 kuu. Üle 8 aasta kestnud käimasoleva episoodiga patsiendid ei olnud liitumiseks sobilikud, välja arvatud juhul, kui viimase 8 aasta jooksul oli täheldatud juuste tagasikasvu episoodide haigusest haaratud peanaha piirkondades. Ainus lubatud samaaegne koldelise alopeetsia ravi oli finasteriid (või teised 5-alfa-reduktaasi inhibiitorid), suukaudne või toopiline minoksidil ja bimatoprosti silmalahus ripsmete väljalangemise korral, kui uuringuga liitumise ajal kasutati stabiilset annust.

Mõlemas uuringus hinnatud esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes saavutasid 36. nädalal SALT (*Severity of Alopecia Tool*) skoori ≤ 20 (peanaha kaetus juustega 80 % või enam). Lisaks hindasid mõlemad uuringud arsti hinnangut kulmude ja ripsmete väljalangemisele 4-punkti skaalal (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM).

Ravieelsed tunnused

Uuringu BRAVE-AA1 III faasi osas ja III faasi uuringus BRAVE-AA2 osales 1200 täiskasvanud patsienti. Kõigi ravirühmade keskmine vanus oli 37,5 aastat, 61 % patsientidest olid naised. Koldelise alopeetsia keskmine kestus haiguse avaldumisest ja käimasoleva juuste väljalangemise episoodi

keskmine kestus olid vastavalt 12,2 ja 3,9 aastat. Uuringute SALT-skoori mediaan oli 96 (see vastab 96 % juuste väljalangemisele peanahalt) ning ligikaudu 44 %-l patsientidest esines *alopecia universalis*. Uuringute lõikes esines 69 %-l patsientidest uuringueelselt oluline või täielik kulmukarvade väljalangemine ja 58 %-l oluline või täielik ripsmete väljalangemine (ClinRO mõõdikute põhine kulmude ja ripsmete väljalangemise skoor 2 või 3). Ligikaudu 90 % patsientidest olid saanud vähemalt ühte koldelise alopeetsia ravi mis tahes ajal enne uuringutega liitumist ja 50 % olid saanud vähemalt ühte süsteemset immunosupressanti. Heaks kiidetud koldelise alopeetsia ravimite samaaegset kasutamisest teatas ainult 4,3 % patsientidest uuringute jooksul.

Kliiniline ravivastus

Mõlemas uuringus saavutas platseeboga võrreldes oluliselt suurem hulk üks kord ööpäevas manustatava 4 mg baritsitiniibi rühma randomiseeritud patsiente 36. nädalaks $SALT \leq 20$, mis ilmnis juba 8. nädalal uuringus BRAVE-AA1 ja 12. nädalal uuringus BRAVE-AA2. Ühesugust efektiivsust täheldati enamike teiseste tulemusnäitajate puhul (tabel 9). Joonisel 2 on toodud patsientide osakaal, kes saavutasid $SALT \leq 20$ kuni 36. nädalani.

Ravitoime alamrühmades (sugu, vanus, kehakaal, eGFR, rass, geograafiline piirkond, haiguse raskus, käimasoleva koldelise alopeetsia episoodi kestus) oli kooskõlas uuringu kogupopulatsioonis 36. nädalal täheldatud tulemustega.

Tabel 9. Baritsitiniibi efektiivsus kuni 36. nädalani kombineeritud uuringutes (36. nädala efektiivsuse koondpopulatsioon^a)

	BRAVE-AA1 (II/III faasi uuringu III faasi osa) ja BRAVE-AA2 (III faasi uuring) koondandmed*		
	Platseebo N=345	Baritsitiniib 2 mg N=340	Baritsitiniib 4 mg N=515
SALT ≤ 20 36. nädalal	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 24. nädalal	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO kulmude väljalangemise skoor 0 või 1 36. nädalal ≥ 2-punktilise paranemisega algväärtusest ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO ripsmete väljalangemise skoor 0 või 1 36. nädalal ≥ 2-punktilise paranemisega algväärtusest ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Koldelise alopeetsia hindamiseks kohandatud Skindex-16 emotsioonide domeeni muutus, keskmine (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Koldelise alopeetsia hindamiseks kohandatud Skindex-16 funktsioneerimisvõime domeeni muutus, keskmine (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = arsti hinnatud tulemusnäitaja; SE = standardviga

^a 36. nädala efektiivsuse koondpopulatsioon: kõik patsiendid, kes osalesid uuringu BRAVE-AA1 III faasi osas ja uuringus BRAVE-AA2.

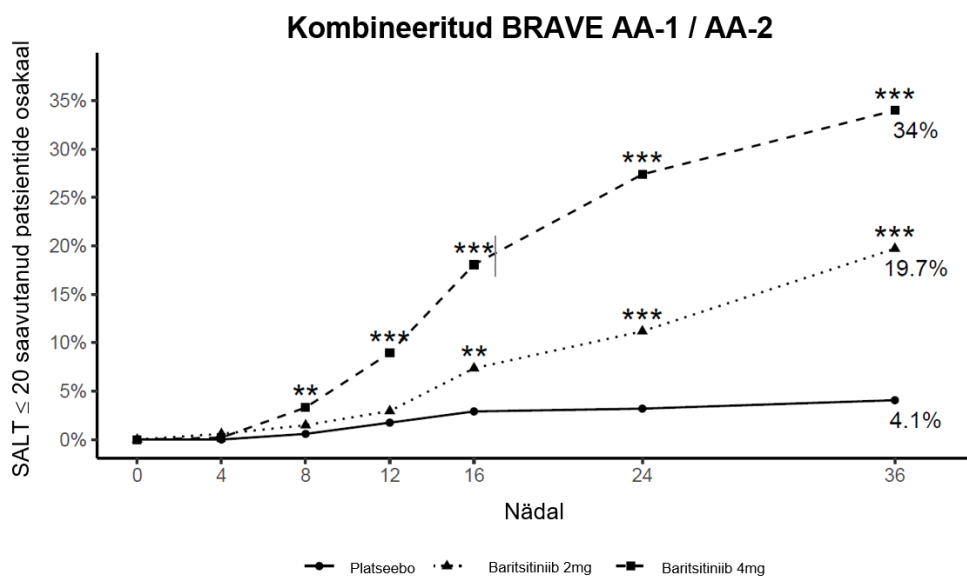
* Koondanalüüsi tulemused on kooskõlas üksikuuringute tulemustega.

** Statistiliselt oluline mitmesuse järgi kohandamisega graafilises testimisskeemis igas üksikuuringus.

^b Patsientide arv, kellel oli uuringueelselt ClinRO kulmude väljalangemise skoor ≥ 2: 236 (platseebo), 240 (baritsitiniib 2 mg), 349 (baritsitiniib 4 mg). Patsientide arv, kellel oli uuringueelselt ClinRO ripsmete väljalangemise skoor ≥ 2: 186 (platseebo), 200 (baritsitiniib 2 mg), 307 (baritsitiniib 4 mg). Mõlemad ClinRO mõõdikud kasutavad 4-punkti ravivastuse skaalat vahemikus 0 (karvade väljalangemist ei esine) kuni 3 (märgatavad kulmu-/ripsmekarvad puuduvad).

^c Valimi suurused koldelise alopeetsia hindamiseks kohandatud Skindex-16 analüüsiks 36. nädalal on n = 256 (platseebo), 249 (baritsitiniib 2 mg), 392 (baritsitiniib 4 mg).

Joonis 2: SALT ≤ 20 saavutanud patsientide osakaal 36. nädalani



p-väärtus: baritsitiniib vs. platseebo ≤ 0,01; * p-väärtus: baritsitiniib vs. platseebo ≤ 0,001.

Efektiivsus kuni 52. nädalani

SALT ≤ 20 saavutanud baritsitiniibiga ravitud patsientide osakaalu suurenemine jätkus pärast 36. nädalat, jõudes 39,0 %-ni 52. nädalal 4 mg baritsitiniibi saanud patsientidel. Uuringueelse haiguse raskuse ja episoodi kestuse alampopulatsioonides 52. nädalal saadud tulemused oli kooskõlas tulemustega, mida täheldati 36. nädalal ja uuringu kogupopulatsioonis.

Annuse vähendamise alamuuring

Uuringus BRAVE-AA2 randomiseeriti patsiendid, kes olid saanud baritsitiniibi 4 mg üks kord ööpäevas alates esmasest randomiseerimisest ja saavutanud 52. nädalaks SALT ≤ 20, uuesti topeltipimemenetluse teel jätkama ravi 4 mg-ga üks kord ööpäevas või vähendada annust 2 mg-ni üks kord ööpäevas. Tulemused näitavad, et 96 %-l patsientidest, kes jätkasid ravi 4 mg baritsitiniibiga üks kord ööpäevas, ja 74 %-l patsientidest, kes randomiseeriti uuesti saama 2 mg baritsitiniibi, püsis ravivastus 76. nädalal.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Baritsitiniibi juveniilse idiopaatilise artriidi kliiniline arendusprogramm sisaldas ühe lõppenud olulist III faasi uuringut (JUVE-BASIS) ja ühte käimasolevat pikaajalist avatud ohutuse jätku-uuringut (JUVE-X).

JUVE-BASIS oli topeltipime randomiseeritud kuni 44-nädalase kestusega platseebokontrolliga raviuuring, et hinnata baritsitiniibi efektiivsust ja ohutust selle manustamisel üks kord ööpäevas juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele alates 2 aasta vanusest kuni 18 aasta vanuseni, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud ravi vähemalt ühe konventsionaalse sünteetilise või bioloogilise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR). See hõlmas patsiente, kellel esines polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (positiivse või negatiivse reumatoidfaktoriga), laieneva oligoartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit, entesiidiga seotud juveniilne idiopaatiline artriit või juveniilne psoriaatiline artriit, mida määratleti ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) kriteeriumide alusel. Uuringus JUVE-BASIS osalenud patsiendid olid sobilikud liituma uuringuga JUVE-X.

Uuringus JUVE-BASIS said patsiendid avatud ravi üks kord ööpäevas manustatava baritsitiniibiga ligikaudu 12 nädala jooksul uuringu algusest. 2 kuni vähem kui 9 aasta vanused patsiendid said 2 mg ööpäevas ja 9 kuni 18 aasta vanused patsiendid 4 mg ööpäevas, et saavutada 4 mg annust kasutanud

täiskasvanutega samaväärne ekspositsioon. 12. nädalal hinnati iga patsiendi ravivastust (PedACR30 kriteeriumide alusel). Patsiendid, kes saavutasid vähemalt PedACR30 ravivastuse, randomiseeriti (vahekorras 1:1) saama platseebot või jätkama baritsitiniibi sama annuse manustamist 32-nädalase topeltpimeda platseebokontrolliga perioodi jooksul. Patsientidele, kes ei saavutanud PedACR30, anti võimalus liituda uuringuga JUVE-X.

Uuringu JUVE-BASIS esmane efektiivsuse tulemusnäitaja olid haiguse ägenemiseni kulunud aeg topeltpimeda raviperioodi algusest kuni lõpuni.

Algtunnused

Uuringusse JUVE-BASIS kaasati kokku 220 patsienti. Nendest 163 (74,4 %) olid sobivad randomiseerimiseks topeltpimedasse raviperioodi, et saada baritsitiniibi (n = 82) või platseebot (n = 81). 144 patsiendil oli polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, 16-l laieneva oligoartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit, 50-l entesiidiga seotud juveniilne idiopaatiline artriit ja 10-l juveniilne psoriaatiline artriit.

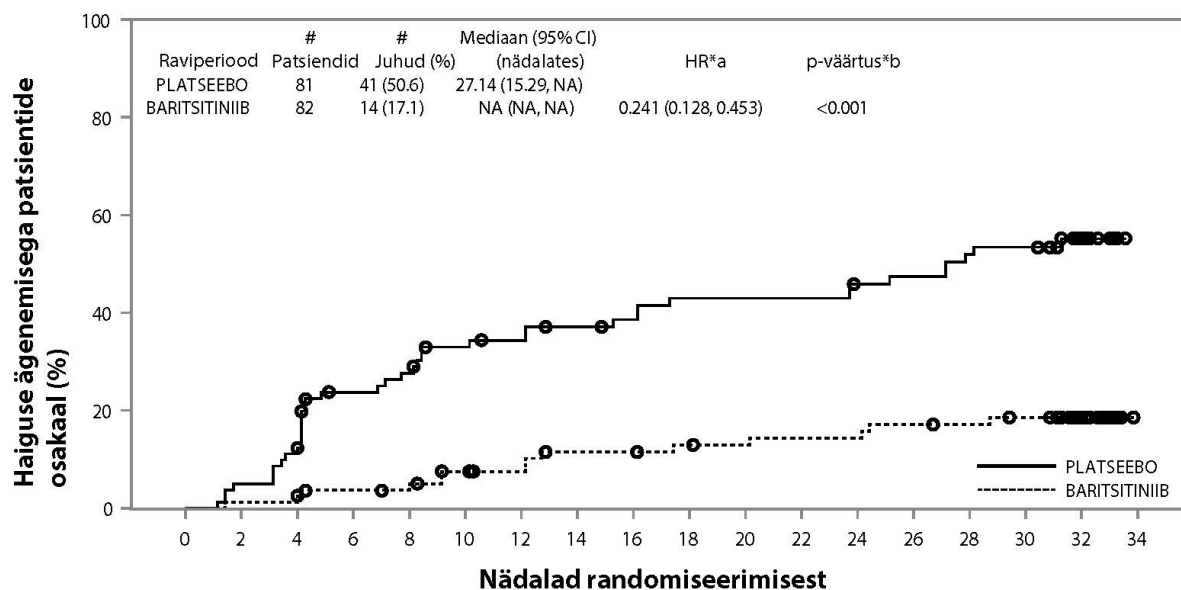
Uuringus JUVE-BASIS oli keskmine vanus 13 aastat (standardhälve 3,4) ja 69,1 % olid naissoost. Patsientide arv vanuserühma kohta oli järgmine: 2...< 6-aastased: n = 6; 6...< 9-aastased: n = 9; 9...< 12-aastased: n = 30; ning 12...< 18-aastased: n = 175.

Kõigi uuringus osalejate poolt teatatud keskmine aeg juveniilse idiopaatilise artriidi diagnoosimisest oli 4 aastat. Samaaegsete ravimite kasutamine oli topeltpimeda raviperioodi jooksul ravirühmades sarnane (kõige sagedasemad samaaegselt kasutatavad konventsionaalsed sünteetilised haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid oli metotreksaat, sulfasalasiin ja leflunomiid). Uuringueelselt sai metotreksaati kokku 127 patsienti (57,7 %).

Kliiniline ravivastus

Uuringus JUVE-BASIS oli baritsitiniibiga ravitud patsientide rühmas haiguse ägenemiseni kulunud aeg oluliselt pikem kui platseeborühmas (joonis 3). Lisaks saavutas rohkem baritsitiniibiga ravitud patsiente topeltpimeda raviperioodi jooksul PedACR väärtuse 30/50/70/90/100 võrreldes platseeboga.

Joonis 3. Aeg haiguse ägenemiseni topeltpimedas raviperioodi jooksul



Riskipatsientide arv

Aeg	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLATSEEBO	81 (4)	77 (6)	70 (9)	58 (3)	55 (4)	49 (1)	47 (2)	44 (1)	42 (3)	39 (0)	39 (0)	39 (2)	36 (1)	35 (3)	32 (1)	31 (1)	18 (0)	0
BARITSITINIIB	82 (1)	81 (1)	79 (1)	77 (1)	75 (2)	71 (0)	69 (3)	65 (0)	65 (1)	63 (0)	62 (1)	61 (0)	61 (2)	59 (0)	58 (1)	56 (0)	38 (0)	2 (0)

CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; NA = mittekohaldatav; No. = arv

*a HR – stratifitseeritud juveniilse idiopaatilise artriidi kategooriate järgi (polüartriit ja laienev oligoartriit vs. entesiidiga seotud artriit ja juveniilne psoriaatiline artriit).

*b P-väärtus on saadud juveniilse idiopaatilise artriidi kategooriate järgi (polüartriit ja laienev oligoartriit vs. entesiidiga seotud artriit ja juveniilne psoriaatiline artriit) stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

Haiguse ägenemiseni kulunud aja ja PedACR skoori tulemused olid juveniilse idiopaatilise artriidi alavormide ja taustatunnuste (sh vanus, geograafia, kehakaal, eelnev bioloogiline ravi, metotreksaadi või kortikosteroidide samaaegne kasutamine) osas üldiselt ühesugused ning kooskõlas uuringu kogupopulatsiooniga.

Atoopiline dermatiit lastel

Baritsitiniibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paiksete kortikosteroididega hinnati ühes III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 16-nädalases uuringus (BREEZE-AD-PEDS). Uuringus osales 483 patsienti mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga, mida määratleti IGA skoori ≥ 3 , EASI skoori ≥ 16 ja kehapiinna haaratust $\geq 10\%$. Uuringusse sobivad patsiendid olid 2 kuni alla 18 aasta vanused ning ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat ravivastust või ei talunud paikseid ravimeid ning vajasis süsteemset ravi. Kõigile patsientidele määrati samaaegne ravi väikese või keskmise tugevusega paiksete kortikosteroididega ning uuringu jooksul oli lubatud kasutada paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1:1:1 platseebo või baritsitiniibi väikese, keskmise või suure annuse rühma (nende annuste kasutamisel saavutati samaväärne ekspositsioon nagu täiskasvanud atoopilise dermatiidiga patsientidel vastavalt 1 mg, 2 mg või 4 mg manustamise järgselt). Sellel uuringul on käimasolev kuni 4 aastat kestev pikaajaline jätku-uuring.

Ravieelsed tunnused

Kõigi ravirühmade lõikes olid 76 % euroopiidse rassi esindajad, 15 % asiaadid ja 3 % mustanahalised, 50 % olid naissoost ja keskmine vanus oli 12 aastat, kus 72 % olid vähemalt 10-aastased ja 28 % alla 10-aastased. 6-aastased ja nooremad patsiendid moodustasid uuringu populatsioonist 14 % (6-aastased [N = 28], 5-aastased [N = 11], 4-aastased [N = 16], 3-aastased [N = 8], 2-aastased [N = 5]). Selles

uuringus oli 38 %-l patsientidest IGA algskoor 4 (raske atoopiline dermatiit) ja 42 % patsientidest olid saanud eelnevat süsteemset atoopilise dermatiidi ravi. EASI algskoor jäi vahemikku 12,2 kuni 70,8, ravieelne nädala keskmine sügeluse arvulise hindamisskaala (*Numeric Rating Scale*, NRS) skoor vähemalt 10 aasta vanustel patsientidel oli 5,5 (SD = 2,6).

Kliiniline ravivastus

Statistiliselt oluliselt suurem hulk baritsitiniibi 4 mg-ga samaväärset annust saama randomiseeritud patsiente saavutas IGA ravivastuse 0 või 1 (esmane tulemusnäitaja), EASI75 või sügeluse NRS skoori paranemise ≥ 4 punkti võrra võrreldes platseeboga 16. nädalal (tabel 10). Joonisel 4 on näidatud IGA 0 või 1 saavutamise ajaline kulg.

Ravitoime alarühmades (kehakaal, vanus, sugu, rass, haiguse raskus ja eelnev ravi, sh immunosuppressandid) oli kooskõlas uuringu kogupopulatsioonis saadud tulemustega.

Tabel 10. Baritsitiniibi efektiivsus lastel 16. nädalal

Uuring	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	BARI 4 mg-ga samaväärne annus
N	122	120
IGA 0 või 1, ravivastuse saavutanute % ^{b,c}	16,4	41,7**
EASI75, ravivastuse saavutanute % ^c	32,0	52,5**
Sügeluse NRS (paranemine ≥ 4 punkti võrra), ravivastuse saavutanute % ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = baritsitiniib; PBO = platseebo

** Statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, mitmesele testimisele kohandatud.

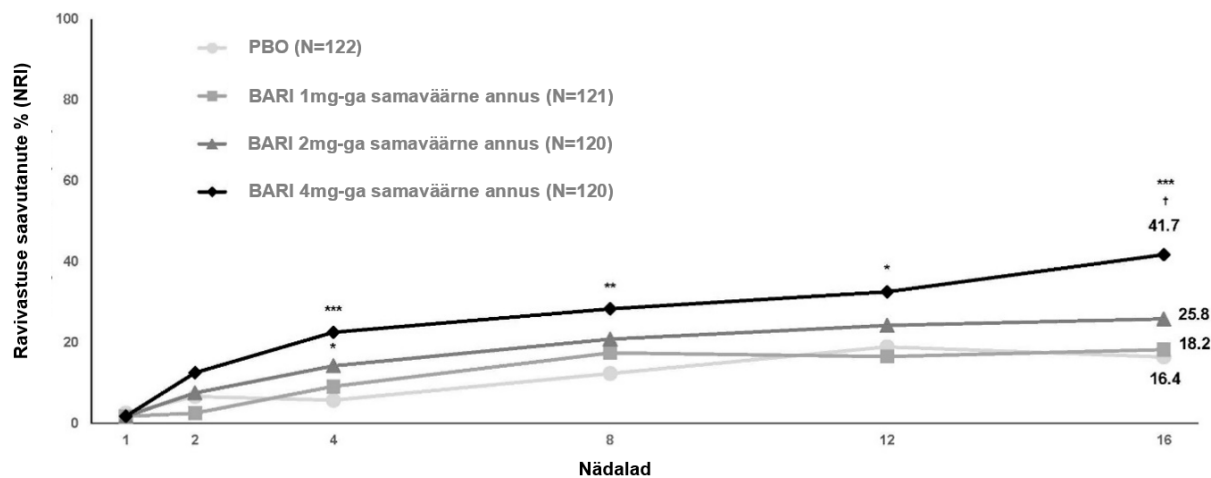
^a Ravikavatususlik (ITT) populatsioon (kõik randomiseeritud patsiendid).

^b Ravivastuse saavutanud patsienti määratleti kui patsienti, kellel oli IGA 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“) koos skoori vähenemisega ≥ 2 punkti võrra IGA skaalal 0...4.

^c Ravivastuse mittesaavutamise imputeerimine: päästeravi saanud või puuduvate andmetega patsiendid loeti ravivastust mittesaavutanud patsientideks.

^d Tulemused on esitatud hindamiseks sobiliku patsientide alarühma kohta (patsiendid vanuses ≥ 10 aastat sügeluse NRS-i algskooriga ≥ 4 , BARI 4 mg-ga samaväärne annus N = 62; platseebo N = 55).

Joonis 4. IGA 0 või 1 saavutamise ja ≥ 2 punkti võrra paranemise ajaline kulg lastel 16 nädala jooksul



BARI=baritsitiniib; NRI=ravivastuse mittesaavutamise imputeerimine; PBO=platseebo* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs. PBO (nominaalne p-väärtus; logistiline regressioonanalüüs); † Statistiliselt oluline, mitmesele testimisele kohandatud

Oluliselt suurem hulk baritsitiniibi 4 mg-ga samaväärset annust saama randomiseeritud patsiente saavutas sügeluse NRS skoori paranemise ≥ 4 punkti võrra võrreldes platseeboga juba 4. nädalal (mitmesele testimisele kohandatud).

Vähenes samaaegse paiksete kortikosteroididega ravi vajadus, mida näitas kasutatava koguse (grammides) vähenemise mediaan baritsitiniibi 4 mg-ga samaväärse annuse puhul võrreldes platseeboga 16 nädala jooksul ning suurem paiksete kortikosteroidide-vaba päevade arvu mediaan baritsitiniibi 4 mg-ga samaväärse annuse puhul (25 päeva) võrreldes platseeboga (11 päeva) 16 nädala jooksul.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada baritsitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise idiopaatilise artriidi, atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Baritsitiniibi kuni 12 mg ööpäevase annuse efektiivsust on hinnatud 71 patsiendil, kelle diagnoosideks olid CANDLE (lipodüstroofia ja kehatemperatuuri tõusuga kulgev krooniline atüüpiline neutrofiilne dermatoos, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*, $n=10$), CANDLE'iga seotud seisundid (CANDLE-RC, $n=9$), SAVI (imikueas algav interferooni geeni stimulaatoriga seotud vaskulopaatia, *Stimulator of interferon gene-Associated Vasculopathy with onset during Infancy*, $n=8$), juveniilne dermatomüosiit (JDM, $n=5$) ja Aicardi-Goutières sündroom (AGS, $n=39$). Kokkupuute patsiendiaastate (*patient-years of exposure*, PYE) koguarv oli 251. Metodoloogiliste puudujääkide tõttu ei saanud teha lõplikku järeldust baritsitiniibi efektiivsuse kohta nendel patsientidel. Kuigi ohutusmustrid näitasid sarnasusi täiskasvanu näidustustega, oli kõrvaltoimete esinemissagedus üldjuhul suurem. AGS-i populatsioonis täheldati kolme surmajuhtu; ei ole selge, kas need surmad olid seotud baritsitiniibi kasutamisega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast baritsitiniibi suukaudset manustamist täheldati süsteemse ekspositsiooni annusega proportsionaalset suurenemist terapeutilise annusevahemiku piirides. Baritsitiniibi farmakokineetika on aja suhtes lineaarne.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub baritsitiniib kiiresti, t_{\max} -i mediaan on ligikaudu 1 tund (vahemik 0,5...3,0 tundi) ja absoluutne biosaadavus ligikaudu 79 % (CV = 3,94 %). Toidu mõjul vähenes ekspositsioon kuni 14 %, C_{\max} kuni 18 % ja t_{\max} pikenes 0,5 tundi. Manustamine koos toiduga ei olnud seotud kliiniliselt olulise mõjuga ekspositsioonile.

Jaotumine

Intravenoosse infusiooni manustamise järgne keskmine jaotusruumala oli 76 l, mis näitab baritsitiniibi jaotumist kudedesse. Ligikaudu 50 % baritsitiniibist on seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Baritsitiniibi metabolismi vahendab CYP3A4 ning biotransformatsiooni läbib alla 10 % annusest. Plasmas ei ole metaboliidid määratavad. Kliinilis-farmakoloogilises uuringus eritus baritsitiniib peamiselt muutumatul kujul toimeainena uriini (69 %) ja roojaga (15 %) ning tuvastati ainult 4 vähetähtsat oksüdatiivset metaboliiti (3 uriinis; 1 roojas), mis moodustavad vastavalt ligikaudu 5 % ja 1 % annusest. *In vitro* on baritsitiniib CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP ja MATE2-K substraat ning võib olla transporteri OCT1 kliiniliselt oluline inhibiitor (vt lõik 4.5). Baritsitiniib ei ole kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 ja MATE2-K inhibiitor.

Eritumine

Baritsitiniib eritub peamiselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse sekretsiooni teel OAT3, Pgp, BCRP ja MATE2-K vahendusel. Kliinilis-farmakoloogilises uuringus eritus ligikaudu 75 % manustatud annusest uriiniga, samal ajal kui roojaga eritus umbes 20 % annusest.

Reumatoidartriidiga patsientidel olid keskmine näiv kliirens (CL/F) ja poolväärtusaeg vastavalt 9,42 l/h (CV = 34,3 %) ja 12,5 tundi (CV = 27,4 %). Tasakaaluseisundi C_{\max} ja AUC väärtused on reumatoidartriidiga patsientidel vastavalt 1,4 ja 2,0 korda suuremad kui tervetel isikutel.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel olid keskmine näiv kliirens (CL/F) ja poolväärtusaeg vastavalt 11,2 l/h (CV = 33,0 %) ja 12,9 tundi (CV = 36,0 %). Tasakaaluseisundi C_{\max} ja AUC väärtused on atoopilise dermatiidiga patsientidel 0,8 korda suuremad kui reumatoidartriidiga patsientidel.

Koldelise alopeetsiaga patsientidel olid keskmine näiv kliirens (CL/F) ja poolväärtusaeg vastavalt 11,0 l/h (CV = 36,0 %) ja 15,8 tundi (CV = 35,0 %). Tasakaaluseisundi C_{\max} ja AUC väärtused on koldelise alopeetsiaga patsientidel 0,9 korda suuremad kui reumatoidartriidiga patsientidel.

Neerukahjustus

Leiti, et neerufunktsioon mõjutab oluliselt baritsitiniibi ekspositsiooni. AUC keskmised suhted kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on vastavalt 1,41 (90 % CI: 1,15...1,74) ja 2,22 (90 % CI: 1,81...2,73). C_{\max} -i keskmised suhted kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on vastavalt 1,16 (90 % CI: 0,92...1,45) ja 1,46 (90 % CI: 1,17...1,83). Annustamissoovitused vt lõik 4.2.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel puudus kliiniliselt oluline toime baritsitiniibi farmakokineetikale. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole baritsitiniibi kasutamist uuritud.

Eakad

Vanusel ≥ 65 aastat või ≥ 75 aastat puudub mõju baritsitiniibi ekspositsioonile (C_{\max} ja AUC).

Lapsed

Farmakokineetika juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel

2 kuni alla 18 aasta vanustel lastel oli poolväärtusaeg 8...9 tundi.

Ekspositsioon lastel kehakaaluga < 30 kg ja ≥ 30 kg: < 30 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 8,1 (2,0...16,0) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 381 h*ng/ml (76 %) ja 62,1 ng/ml (39 %). ≥ 30 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 14,1 (9,0...17,0) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 438 h*ng/ml (68 %) ja 60,7 ng/ml (30 %).

Ekspositsioon lastel kehakaaluga 10... < 20 kg ja 20... < 30 kg: 10... < 20 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 5,1 (2,0...8,0) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 458 h*ng/ml (81 %) ja 77,6 ng/ml (38 %). 20... < 30 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 10,3 (6,0...16,0) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 327 h*ng/ml (66 %) ja 51,2 ng/ml (22 %).

Farmakokineetika atoopilise dermatiidiga lastel

2 kuni alla 18 aasta vanustel lastel oli keskmine poolväärtusaeg 13...18 tundi.

Ekspositsioon lastel kehakaaluga < 30 kg ja ≥ 30 kg: < 30 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 6,4 (2,0...11,1) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 404 h*ng/ml (78 %) ja 60,4 ng/ml (28 %). ≥ 30 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 13,5 (6,2...17,9) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 529 h*ng/ml (102 %) ja 57,0 ng/ml (42 %).

Ekspositsioon lastel kehakaaluga 10... < 20 kg ja 20... < 30 kg: 10... < 20 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 4,8 (2,0...6,9) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 467 h*ng/ml (80 %) ja 73,4 ng/ml (21 %). 20... < 30 kg kaaluvatel patsientidel keskmise vanuse ja vahemikuga 7,5 (4,8...11,1) aastat oli AUC ja C_{\max} -i keskmine ja CV% vastavalt 363 h*ng/ml (72 %) ja 52,0 ng/ml (21 %).

Muud sisemised faktorid

Täiskasvanud patsientide puhul ei olnud kehakaalul, vanusel, sool, rassil ja etnilisel kuuluvusel kliiniliselt olulist mõju baritsitiniibi farmakokineetikale. Sisemiste faktorite keskmised toimed farmakokineetilistele näitajatele (AUC ja C_{\max}) jäid üldjuhul baritsitiniibi farmakokineetika interindividuaalse variaabluse piiridesse. Seetõttu ei ole nende patsiendi faktorite põhjal vaja annust kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Hiirtel, rottidel ja koertel täheldati lümfotsüütide, eosinofiilide ja basofiilide arvu vähenemist ning lümfoidkoe atroofiat immuunsüsteemi organites/kudedes. Demodikoosiga (kärntõbi) seotud oportunistlikke infektsioone täheldati koertel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 7 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Erütrotsüütide parameetrite vähenemist täheldati hiirtel, rottidel ja koertel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 6...36 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Rinnaku kasvuplaadi degeneratsiooni täheldati

mõnedel koertel väikese esinemissagedusega ning samuti kontroll-loomad, kuid raskuse osas täheldati annuse ja toime vaheline seost. Praegu ei ole teada, kas see on kliiniliselt oluline.

Rottide ja küülikutega tehtud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes leiti, et baritsitiniibi toimel väheneb loote kasv/kehakaal ja tekivad skeleti vääringud (ekspositsiooni väärtuste juures, mis on vastavalt ligikaudu 10 ja 39 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist). Ebasoodsat toimet lootele ei täheldatud ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 2 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist AUC põhjal.

Kombineeritud isaste/emaste rottide fertiilsuuringus vähenes baritsitiniibi toimel üldine paaritumisvõime (fertiilsus- ja eostumistäitajate langus). Emastel rottidel vähenes kollaskehade ja implantatsioonikohtade arv, suurenes implantatsioonieelne loote kaotus ja/või ilmnes ebasoodne mõju embrüote intrauteriinssele elulemusele. Kuna puudus toime spermatogeneesile (hinnati patohistoloogiliselt) ja/või seemnevedeliku/spermaga seotud näitajatele isastel rottidel, oli üldise paaritumisvõime langus tõenäoliselt emasloomadele avaldatava toime tagajärg.

Baritsitiniibi on leitud lakteerivate rottide piimas. Pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati poegade kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemist ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt 4 ja 21 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat
mannitool

Tableti kate

punane raudoksiid (E172)
(soja) letsitiin (E322)
makrogool
polüvinüülalkohol
talk
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüklorotrifluoroetüleen – alumiinium blistrid karpides, mis sisaldavad 14 või 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüvinüülkloriid/alumiinium/orienteeritud polüamiid – alumiinium perforatsioonilised blistrid karpides, mis sisaldavad 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Olumiant 2 mg ja 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüklorotrifluoroetüleen – alumiinium blistrid karpides, mis sisaldavad 14, 28, 35, 56, 84 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüvinüülkloriid/alumiinium/orienteeritud polüamiid – alumiinium perforatsioonilised blistrid karpides, mis sisaldavad 28 x 1 või 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Laste puhul, kes ei ole võimelised tablette tervelt neelama, võib kaaluda tablettide lahustamist vees. Tableti lahustamiseks tohib kasutada ainult vett. Lahustada tuleb ainult annuseks vajalik arv tablette.

- Asetage terve tablett 5...10 ml toasooja vett sisaldavasse anumasse ja tableti lahustamiseks segage ettevaatlikult. Tableti lahustamiseks võib kuluda kuni 10 minutit, et tekiks hägune kahvatu-roosa suspensioon. Suspensioonis võib esineda vähene sade.
- Pärast tableti lahustumist segage uuesti ettevaatlikult ja manustage kohe kogu suspensioon.
- Loputage anumad 5...10 ml toasooja veega ja manustage kohe kogu sisu.

Vees lahustatud tablett on toatemperatuuril stabiilne kuni 4 tundi.

Kui ükskõik millisel põhjusel kogu suspensiooni ei manustata, siis ärge lahustage ja manustage veel ühte tabletti, vaid oodake järgmise ettenähtud annuse manustamise ajani.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- Riski minimeerimise lisameetmed

Enne baritsitiniibi turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kooskõlastama teavitusmaterjalide sisu ja formaadi, sh teabeedastusvahendid, levitamiskiisid ja mis tahes muud programmi aspektid.

Programmi peamised eesmärgid on teavitada ravimit väljakirjutavaid arste ravimpreparaadi kasutamise seotud riskidest ja tõsta esile spetsiifilised riski minimeerimise meetmed, mida tuleb järgida enne baritsitiniibi ravi alustamist ja ravi ajal.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus baritsitiniibi turustatakse, saaksid kõik tervishoiutöötajad, kes hakkavad eeldatavasti baritsitiniibi välja kirjutama, arstile mõeldud teavitusmaterjali, mis peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- pakendi infoleht, kaasa arvatud patsiendi teabekaart;
- juhend tervishoiutöötajatele, mis on abiks patsiendi nõustamisel;
- täiendavad patsiendi teabekaardid.

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Välja on toodud näidustus ja annustamisjuhised rõhutamaks, kellel tuleb baritsitiniibi kasutada.
- Et baritsitiniib suurendab infektsioonide võimalikku tekkeriski. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui ilmnevad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid. Kuna infektsioonide esinemissagedus on üldiselt suurem eakatel ja diabeetikutel, peab eakate ja suhkurtõvega patsientide ravimisel olema ettevaatlik. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib baritsitiniibi kasutada ainult juhul, kui muud sobivad ravivõimalused puuduvad.
- Et baritsitiniibi kasutamine tuleb lõpetada võõrkehase või mis tahes muu infektsiooni korral, mis ei allu tavaravile, kuni infektsiooni paranemiseni. Patsiendid ei tohi saada nõrgestatud elusvaksstiine vahetult enne baritsitiniibiga ravi alustamist või ravi ajal.
- Enne ravi alustamist on soovitatav teha kõigile patsientidele ja eriti lastele vajalikud vaksineerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile.
- Ravimit väljakirjutavad arstid peavad enne baritsitiniibiga ravi alustamist tegema patsientidele viirushepatiidi sõeluuringu. Välistada tuleb ka aktiivne tuberkuloos.
- Et baritsitiniibi kasutamine on seotud hüperlipideemia tekkega; raviarstid peavad jälgima patsiendi lipiididesisaldust ja ravima hüperlipideemiat, kui see avastatakse.
- Baritsitiniibi toime suureneb veenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia tekkerisk. Baritsitiniibi tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevad muud SVT/KATE teadaolevad riskitegurid peale kardiovaskulaarsete või pahaloomulise kasvaja riskitegurite. Patsiente tuleb juhendada, et SVT/KATE nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb kohe otsida arstiabi.
- Et JAK inhibiitoriga (sh baritsitiniib) ravi saavatel teatud riskiteguritega patsientidel on potentsiaalselt suurenenud MACE risk. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ning samuti patsientidel, kes on praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad, ja neil, kellel on muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, tohib baritsitiniibi kasutada ainult juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.
- Et JAK-inhibiitoreid (sh baritsitiniib) saavatel patsientidel on teatatud lümfoomi ja teiste pahaloomuliste kasvujate tekkest. Üle 65-aastastel patsientidel, samuti patsientidel, kes on praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad või kellel esinevad muud pahaloomulise kasvaja riskitegurid (nt praegu esinev või varem esinenud pahaloomuline kasvaja), tohib baritsitiniibi kasutada ainult juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.
- Et baritsitiniib on raseduse ajal vastunäidustatud, sest mittekliinilised andmed näitasid loote kasvu vähenemist ja väärarenguid. Arstid peavad rasedumisvõimelisi naisi juhendama, et nad kasutaksid kontratseptsiooni ravi ajal ja ühe nädala jooksul pärast ravi lõppu. Raseduse planeerimise korral tuleb ravi baritsitiniibiga lõpetada.
- Patsiendi teabe kaardi eesmärk ja kasutamine.

Patsiendi teabe kaart peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Et ravi baritsitiniibiga võib suurendada infektsioonide ja viiruste reaktiveerumise riski, mis ravimata jätmise korral võivad muutuda tõsisteks.
- Infektsioonide nähud või sümptomid, sealhulgas üldsümptomid, ning eraldi tuberkuloosi ja võõrkehase nähud ja sümptomid; samuti hoiatus, et infektsioonile viitavate nähtude või sümptomite ilmnemisel peab patsient otsekohe pöörduma arsti poole.
- Müokardiinfarkti või insuldi nähtude ja sümptomite tekkimisel peavad patsiendid otsima kohest arstiabi.
- Et baritsitiniibi ei tohi võtta raseduse aja ning et rasedumisest (või selle kavatsusest) tuleb teavitada oma arsti.
- Et baritsitiniib võib põhjustada verehüübe ehk trombi teket jala veenides, mis võib liikuda kopsudesse; toodud on nähtude ja sümptomite kirjeldus koos patsientidele suunatud hoiatusega, et trombi tekkele viitavate nähtude või sümptomite korral tuleb kohe otsida arstiabi.
- Et baritsitiniib võib põhjustada mittemelanoomset nahavähki ning et patsiendid peavad nõu pidama oma arstiga, kui ravi ajal või pärast ravi tekivad uued nahamuutused või kui olemasolevate muutuste väljanägemine muutub.

- Raviarsti kontaktandmed.
- Et patsiendi teabekaarti peab patsient endaga kogu aeg kaasas kandma ning näitama seda teistele tema ravis osalevatele tervishoiutöötajatele.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARBID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baritsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 mg baritsitiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Lisada QR kood+ www.olumiant.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1170/017	(14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1170/018	(28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1170/019	(28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olumiant 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
1 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KALENDERBLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 1 mg tabletid
baritsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**1 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PERFOREERITUD
ÜHEANNUSELISED BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 1 mg tabletid
baritsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARBID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baritsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2 mg baritsitiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
35 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Lisada QR kood+ www.olumiant.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olumiant 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
2 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KALENDERBLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 2 mg tabletid
baritsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**2 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PERFOREERITUD
ÜHEANNUSELISED BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 2 mg tabletid
baritsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

4 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARBID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baritsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 4 mg baritsitiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
35 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Lisada QR kood+ www.olumiant.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Olumiant 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
4 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KALENDERBLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 4 mg tabletid
baritsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
4 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PERFOREERITUD
ÜHEANNUSELISED BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olumiant 4 mg tabletid
baritsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olumiant 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olumiant 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
baritsitiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Olumiant ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Olumiant'i võtmist
3. Kuidas Olumiant'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Olumiant'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Olumiant ja milleks seda kasutatakse

Olumiant sisaldab toimeainet baritsitiniibi, mis kuulub Janus kinaasi inhibiitoriteks nimetatud ravimite rühma, mis aitavad vähendada põletikku.

Reumatoidartriit

Olumiant'i kasutatakse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi (põletikuline liigesehaigus) raviks täiskasvanutel, kui eelnev ravi ei toiminud piisavalt hästi või ei olnud talutav. Olumiant'i võib kasutada üksinda või koos teatud teiste ravimitega, nagu metotreksaat.

Olumiant vähendab põletiku tekkes osaleva ja „Janus kinaasiks“ nimetatud ensüümi aktiivsust organismis. Seeläbi aitab Olumiant vähendada valu, liigeste jäikust ja turset, väsimust ning aeglustada luu- ja kõhrekahjustuse teket liigestes. Selle tulemusena võib olla võimalik sooritada tavalisi igapäevategevusi, mis tähendab terviseiga seotud elukvaliteedi paranemist reumatoidartriidiga patsientidel.

Atoopiline dermatiit

Olumiant'i kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (nimetatakse ka atoopiliseks ekseemiks) raviks lastel alates 2 aasta vanusest, noorukitel ja täiskasvanutel. Olumiant'i võib kasutada koos paikselts nahale manustatavate ekseemiravimitega või üksinda.

Olumiant vähendab põletiku tekkes osaleva ja „Janus kinaasiks“ nimetatud ensüümi aktiivsust organismis. Seeläbi aitab Olumiant naha seisundil paraneda ja vähendada sügelust. Lisaks aitab Olumiant vähendada (sügelusest tingitud) unehäireid ja parandada üldist elukvaliteeti. Samuti on näidatud, et Olumiant viib atoopilise dermatiidiga seotud nahavalu, ärevuse ja depressiooni sümptomite paranemiseni.

Koldeline alopeetsia

Olumiant'i kasutatakse raske koldelise alopeetsia raviks täiskasvanutel. See on autoimmuunhaigus, millele on iseloomulik põletikuline, armistumist mittepõhjustav juuste/karvade väljalangemine peanahalt, näopiirkonnast ja mõnikord teistest kehapiirkondadest, mis võib olla korduv ja süvenev.

Olumiant vähendab põletiku tekkes osaleva ja „Janus kinaasiks“ nimetatud ensüümi aktiivsust organismis. Vähendades selle ensüümi aktiivsust, aitab Olumiant juustel ja karvadel haigusest haaratud peanahal, näol ja teistes kehapiirkondades tagasi kasvada.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, entesiidiga seotud artriit ja juveniilne psoriaatiline artriit

Olumiant'i kasutatakse aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (põletikuline liigesehaigus) raviks lastel alates 2 aasta vanusest.

Olumiant'i kasutatakse ka aktiivse entesiidiga seotud artriidi (liigeste ja kõõluste luude külge kinnitumise kohtade põletik) raviks lastel alates 2 aasta vanusest.

Olumiant'i kasutatakse ka aktiivse juveniilse psoriaatilise artriidi (põletikuline liigesehaigus, mis sageli kaasneb psoriaasiga) raviks lastel alates 2 aasta vanusest.

Olumiant'i võib kasutada üksinda või koos metotreksaadiga.

2. Mida on vaja teada enne Olumiant'i võtmist

Olumiant'i ei tohi võtta

- kui olete baritsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rase või kahtlustate rasedust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi alustamist Olumiant'iga ja ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- te olete vanem kui 65 aastat. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem risk infektsioonide, südameprobleemide (sh südameinfarkti) ja teatud vähitüüpide tekkeks. Arst arutab teiega, kas Olumiant on teile sobiv ravim.
- teil on infektsioon või esineb sageli infektsioone. Teavitage oma arsti sellest, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, tavalisest suurem väsimus või hambaprobleemid, sest nende näol võib olla tegemist infektsiooninähtudega. Olumiant võib vähendada organismi infektsioonide vastu võitlemise võimet ning põhjustada olemasoleva infektsiooni halvenemist või suurendada uue infektsiooni tekkevõimalust. Kui teil on suhkurtõbi või te olete vanem kui 65 aastat, võib teil olla suurem võimalus infektsioonide tekkeks.
- te põete või olete kunagi varem põdenud tuberkuloosi. Enne ravi alustamist Olumiant'iga on vaja teha tuberkuloosi sõeluuring. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Olumiant'iga püsiv kõha, palavik, öine higistamine ja kaalulangus, sest need võivad olla tuberkuloosi nähud.
- teil on olnud herpesnakkus (vöötohatis), sest Olumiant'i kasutamise ajal võib see uuesti tekkida. Öelge oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Olumiant'iga valulik nahalööve koos villidega, sest need võivad olla vöötohatise nähud.
- te põete või olete varem põdenud B- või C-hepatiiti.
- teil on aeg saada vaktsiini. Olumiant'i kasutamise ajal ei tohi teatud (elus) vaktsiine manustada.
- teil on või on olnud vähk, te suitsetate või olete varem suitsetanud, sest arst arutab teiega, kas Olumiant on teile sobiv ravim.
- teie maksatalitus on halvenenud.
- teil on või on olnud probleeme südamega, sest arst arutab teiega, kas Olumiant on teile sobiv ravim.
- teil on kunagi olnud verehüübeid ehk trombe jalaveenides (süvaveeni tromboos) või kopsudes (kopsuarteri trombemboolia) või teil on suurem risk nende tekkeks (näiteks kui teile on hiljuti tehtud suur operatsioon, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid/hormoonasendusravi või kui teil või teie lähisugulastel on tuvastatud hüübimishäire). Arst arutab teiega, kas Olumiant on teile sobiv ravim. Öelge oma arstile, kui teil tekib järsku hingeldus või hingamisraskus, valu rindkeres või ülaseljas, jala või käe turse, jalavalu või hellus või jala või käe punetus või värvuse muutus, sest need võivad olla veenitrombide ilmingud.

- teil on esinenud divertikuliit (soole sopististõbi ehk teatud liiki jämesoolepõletik) või mao- või soolehaavandid (vt lõik 4).
- Olumianti võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomse nahavähi teket. Arst võib teile soovitada regulaarseid nahauuringuid Olumianti võtmise ajal. Õelge oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi uued nahamuutused või kui olemasolevate muutuste väljanägemine muutub.

Kui märkate mõnda järgnevalt loetletud tõsistest kõrvaltoimetest, peate sellest kohe teatama arstile:

- vilistav hingamine;
- tugev pearinglus või –pööritus;
- huulte, keele või kõri turse;
- nõgestõbi (sügelus või nahalööve);
- tugev kõhuvalu, eriti kui sellega kaasnevad palavik, iiveldus ja oksendamine;
- tugev valu või pingetunne rindkeres (mis võib kiirguda kätte, lõuga, kaela, selga);
- hingeldus;
- külm higi;
- ühepoolne nõrkus käes ja/või jalgas;
- segane kõne.

Enne Olumiant-ravi alustamist või ravi ajal on vaja teha vereanalüüsid, et kontrollida teid madala punavereliblede hulga (aneemia), madala valgevereliblede hulga (neutropeenia või lümfopeenia), kõrge vererasva (kolesterooli) taseme või maksaensüümide aktiivsuse tõusu suhtes. Selle eesmärk on tagada, et ravi Olumiant'iga ei põhjusta probleeme.

Lapsed ja noorukid

Võimalusel tuleb lastele ja noorukitele enne Olumiant'i kasutamist teha kõik vajalikud vaksineerimised.

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele.

Ärge andke seda ravimit koldelise alopeetsiaga lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta selle haiguse korral.

Muud ravimid ja Olumiant

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on enne Olumiant'i võtmist arsti või apteekrit teavitada järgmiste ravimite kasutamisest:

- probenetsiidid (podagra ravim), sest selle ravimi toimel võib suurened Olumiant'i sisaldus veres. Kui võtate probenetsiidi, on Olumiant'i soovitatav annus täiskasvanutele 2 mg üks kord ööpäevas ning laste ja noorukite puhul tuleb annust poole võrra vähendada;
- süstitav antireumaatiline ravim;
- immuunsüsteemi pärssivad süstitavad ravimid, sealhulgas niinimetatud bioloogilised sihtmärkravimid (raviantikehad);
- ravimid, mida kasutatakse organismi immuunvastuse pärssimiseks, nagu asatiopriin, takroliimus või tsüklosporiin;
- teised Janus kinaasi inhibiitorite hulka kuuluvad ravimid;
- ravimid, mis võivad suurendada divertikuliidiriski, nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (neid kasutatakse tavaliselt lihaste või liigeste valulike ja/või põletikuliste seisundite ravimiseks), opioide (neid kasutatakse tugeva valu ravis) ja/või kortikosteroidid (neid kasutatakse tavaliselt põletikuliste seisundite ravimiseks) (vt lõik 4).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Olumiant-ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast Olumiant'i viimast manustamiskorda peate raseduse vältimiseks kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Rasestumisest tuleb teavitada arsti, sest Olumiant'i ei tohi raseduse ajal kasutada.

Olumiant'i ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal, sest ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima. Te otsustate koos arstiga, kas toidate last rinnaga või võtate Olumiant'i. Te ei saa teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olumiant ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Olumiant sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Olumiant'i võtta

Ravi peab alustama teie haiguse diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Reumatoidartriidi, atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsiaga täiskasvanud

Soovitav annus on 4 mg üks kord ööpäevas. Arst võib määrata teile väiksema annuse 2 mg üks kord ööpäevas, eriti kui olete üle 65 aasta vanune või teil on suurem risk infektsioonide, trombid, raskete südame-veresoonkonna tüsistuste või vähi tekkeks.

Kui ravim toimib hästi, võib arst otsustada, et vähendab ravimi annust.

Halvenenud neerutalitluse korral on Olumiant'i soovitatav annus 2 mg üks kord ööpäevas.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitav annus on 4 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kes kaaluvad 30 kg või rohkem. Patsientidele, kelle kehakaal on 10 kg kuni 30 kg, on soovitatav annus 2 mg üks kord ööpäevas.

Halvenenud neerutalitluse korral tuleb Olumiant'i soovitatavat annust poole võrra vähendada.

Laste puhul, kes ei ole võimelised tablette tervelt neelama, võib tabletid lahustada vees:

- Asetage terve tablett 5...10 ml toasooja vett sisaldavasse anumasse ja tableti lahustamiseks (lagundamiseks) segage ettevaatlikult. Tableti lahustamiseks võib kuluda kuni 10 minutit, et tekiks hägune kahvatu-roosa suspensioon. Suspensioonis võib esineda vähene sade.
- Pärast tableti lahustumist segage uuesti ettevaatlikult ja seejärel neelake segu kohe alla.
- Loputage anumad segades 5...10 ml toasooja veega ja neelake segu kohe alla, et tagada kogu annuse manustamine.

Tableti lahustamiseks tohib kasutada ainult vett.

Pärast tableti vees lahustamist võib seda enne kasutamist hoida toatemperatuuril kuni 4 tundi.

Kui tablett lahustatakse vees ja manustatakse ainult osa lahustatud annusest, siis oodake kuni järgmise päevani, et manustada järgmine ettenähtud annus.

Manustamisviis

Olumiant on suukaudseks manustamiseks. Neelake tablett koos veega.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Olumiant'i võtmist on lihtsam meeles pidada, kui võtate ravimit iga päev samal kellaajal.

Kui te võtate Olumiant'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Olumiant'i rohkem kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga. Teil võivad tekkida mõned lõigud 4 loetletud kõrvaltoimed.

Kui te unustate Olumiant'i võtta

- Kui unustate annuse võtmata, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb.
- Kui unustate annuse võtmata kogu päeva jooksul, jätke lihtsalt unustatud annus võtmata ja võtke tavaline üksikannus järgmisel päeval.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Olumiant'i võtmise

Ärge lõpetage Olumiant'i võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Infektsioon nagu vöötohatis ja kopsupõletik, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st:

Järgmiste sümptomite ilmnemisel pidage otsekohe nõu oma arstiga või otsige meditsiinilist abi, sest need võivad olla:

- vöötohatis (*herpes zoster*) nähud: valulik nahalööve koos villide ja palavikuga (seda esines atoopilise dermatiidi korral väga harva ja koldelise alopeetsia korral aeg-ajalt);
- kopsupõletiku nähud: püsiv köha, palavik, hingeldus ja väsimus (seda esines atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia korral aeg-ajalt).

Tõsist kopsupõletikku ja tõsist vöötohatist esines aeg-ajalt.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- ninaneelu infektsioonid;
- vererasva (kolesterooli) kõrge tase, mida näitab vereanalüüs.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- ohatis (*herpes simplex*);
- nakkus, mis põhjustab iiveldust või kõhulahtisust (gastroenteriit);
- kuseteede infektsioon;
- trombotsüütide (vere hüübimises osalevate rakkude) hulga suurenemine, mida näitab vereanalüüs (seda esines atoopilise dermatiidi ja koldelise alopeetsia korral aeg-ajalt);
- peavalu;
- iiveldus (seda esines atoopilise dermatiidi korral aeg-ajalt);
- kõhuvalu (seda esines koldelise alopeetsia korral aeg-ajalt);
- maksaensüümide aktiivsuse tõus, mida näitab vereanalüüs (seda esines atoopilise dermatiidi korral aeg-ajalt);
- lööve;
- akne (seda esines reumatoidartriidi korral aeg-ajalt);
- kreatiinkinaasiks nimetatud ensüümi aktiivsuse suurenemine, mida näitab vereanalüüs (seda esines reumatoidartriidi korral aeg-ajalt);
- karvanääpsude põletik (turse), eriti juuste tagasikasvuga seotud peanaha piirkonnas (täheledatai koldelise alopeetsia korral).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- valgevereliblede (neutrofiilide) hulga vähenemine, mida näitab vereanalüüs;
- vererasvade (triglütseriidide) kõrge sisaldus, mida näitab vereanalüüs;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mida näitab vereanalüüs (seda esines koldelise alopeetsia korral sageli);

- kehakaalu tõus;
- näo turse;
- nõgestõbi;
- trombid ehk verehüübed kopsuveresoontes;
- tromb jalgade või vaagnapiirkonna veenides, mida nimetatakse süvaveeni tromboosiks (SVT);
- divertikuliit (sooleseina väikeste sopististe valulik põletik).

Lapsed ja noorukid

- **Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, entesiidiga seotud artriit ja juveniilne psoriaatiline artriit:** uuringus, kus osalesid polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, entesiidiga seotud artriidi ja juveniilse psoriaatilise artriidiga lapsed alates 2 aasta vanusest, esines peavalu väga sageli ning valgete vereliblede arvu vähenemist ja verehüübeid kopsudes sageli (kumbki kõrvaltoime tekkis ühel lapsel 82-st).
- **Atoopiline dermatiit lastel:** uuringus, kus osalesid atoopilise dermatiidiga lapsed alates 2 aasta vanusest, olid kõrvaltoimed kooskõlas täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Erandiks oli vere valgeliblede (neutrofiilid) madal arv, mida esines sagedamini kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Olumiant'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Olumiant sisaldab

- Toimeaine on baritsitiniib. Üks tablett sisaldab 1, 2 või 4 milligrammi baritsitiniibi.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „Olumiant sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat, mannitool, punane raudoksiid (E172), (soja) letsitiin (E322), makrogool, polüvinüülalkohol, talk ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Olumiant välja näeb ja pakendi sisu

Olumiant 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on õrnalt roosat värvi 6,75 mm ümmargused tabletid, mille ühel küljel on märgistus „Lilly“ ja teisel „1“.

Olumiant 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosat värvi 9 x 7,5 mm piklikud tabletid, mille ühel küljel on märgistus „Lilly“ ja teisel „2“.

Olumiant 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosat värvi 8,5 mm ümmargused tabletid, mille ühel küljel on märgistus „Lilly“ ja teisel „4“.

Tabletid on kumerad ja nende külgedel on süvendid, et neid oleks lihtsam haarata.

Olumiant 1 mg on 14 ja 28 tableti kaupa kalenderblistrates ning 28 x 1 tableti kaupa perforeeritud üheannuselistes blistrates. Olumiant 2 mg ja 4 mg on 14, 28, 35, 56, 84 ja 98 tableti kaupa kalenderblistrates ning 28 x 1 ja 84 x 1 kaupa perforeeritud üheannuselistes blistrates. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

SLOVENIJA

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

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

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 (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Lisada QR kood + www.olumiant.eu

Palun eemaldage see osa pakendi infolehest ja kandke seda endaga kaasas.

Teave patsientidele OLUMIANT'i (baritsitiniib) kohta
Käesolev dokument sisaldab tähtsat teavet, mida peate teadma enne Olumiant-ravi alustamist ja ravi ajal.

Kandke seda teavet endaga kaasas ja näidake seda teistele teie arstiabis või ravis osalevatele tervishoiutöötajatele.

Teie nimi:

Arsti nimi (kes määras ravi Olumiant'iga):

Arsti telefoninumber:

Rasedus:

- Ärge võtke Olumiant'i, kui olete rase või kahtlustate rasedust.
- Kasutage tõhusat rasestumisvastast meetodit Olumiant-ravi ajal (ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist).
- Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui jääte rasedaks (või soovite rasestuda).

Infektsioonid:

Olumiant võib põhjustada olemasoleva infektsiooni süvenemist või suurendada uue infektsiooni või viiruste reaktiveerumise tekkevõimalust. Kui teil on suhkurtõbi või te olete vanem kui 65 aastat, võib teil olla suurem võimalus infektsioonide tekkeks. Ravimata jätmise korral võib infektsiooni kulgu muutuda tõsisemaks. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad infektsiooninähud, nagu:

- palavik, haavad, tavalisest suurem väsimus või hambaprobleemid.
- püsiv köha, öine higistamine ja kaalulangus. Need võivad olla tuberkuloosi (kopsunakkuse) nähud.

	<ul style="list-style-type: none">• valulik nahalööve koos villidega. See võib olla võõrkehase ilming. <p><u>Mittemelanoomne nahavähk:</u> Olumianti võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomse nahavähi teket. Öelge oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi uued nahamuutused või kui olemasolevate muutuste väljanägemine muutub.</p> <p><u>Trombid:</u> Olumiant võib põhjustada verehüübe ehk trombi teket jala veenides, mis võib liikuda kopsudesse. Teavitage kohe oma arsti sellest, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:</p> <ul style="list-style-type: none">• ühe jala või käe turse või valu;• ühe jala või käe kuumatunne või punetus;• ootamatu õhupuudustunne;• kiire hingamine;• valu rindkeres. <p><u>Südameinfarkt või insult:</u> Teavitage kohe oma arsti sellest, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:</p> <ul style="list-style-type: none">• tugev valu või pingetunne rindkeres (mis võib kiirguda kätte, lõuga, kaela, selga);• hingeldus;• külm higi;• ühepoolne nõrkus käes ja/või jalgas;• segane kõne.
--	---