

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti
Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg barisitinibia.

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg barisitinibia.

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg barisitinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Hyvin hennon vaaleanpunainen, pyöreä 6,75 mm tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”1”.

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

Tablettien molemmilla puolilla on painauma.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Barisitinibi on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilaille, joilla vähintään yksi tautiprosessiin vaikuttava reumalääke (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) on tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty. Barisitinibi-valmistetta

voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa (saatavilla olevat tiedot eri yhdistelmistä, ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

Atooppinen ihottuma

Barisitinibi on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille pediatriisille potilaille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Pälvikalju

Barisitinibi on tarkoitettu vaikean pälvikaljun hoitoon aikuispotilaille (ks. kohta 5.1).

Lastenreuma (juveniili idiopaattinen artriitti)

Barisitinibi on tarkoitettu aktiivisen lastenreuman (juveniili idiopaattinen artriitti, JIA) hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, joilla vähintään yksi aiempi tavanomainen synteettinen tai biologinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke on tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty:

- Juveniili idiopaattinen polyartriitti (polyartriitti reumatekijäpositiivinen [RF+] tai reumatekijänegatiivinen [RF-], laajeneva oligoartriitti),
- Entesiitteihin liittyvä artriitti, ja
- Lasten nivelpsoriaasi (juveniili nivelpsoriaasi).

Barisitinibi-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa tämän lääkevalmisteen käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Nivelreuma

Suosittelun barisitinibiannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa suositellaan potilaille, joilla on suurentunut tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syövän riski, ≥ 65 -vuotiaille potilaille ja potilaille, joilla on anamneesissa krooninen tai toistuva infektio (ks. kohta 4.4). 4 mg annosta kerran vuorokaudessa voidaan harkita potilaille, joiden tautiaktiivisuutta ei ole saatu hallintaan 2 mg annoksella kerran vuorokaudessa. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa on harkittava myös potilaille, joilla tautiaktiivisuus on saatu pitkäkestoisesti hallintaan 4 mg annoksella kerran vuorokaudessa ja joiden annosta halutaan pienentää (ks. kohta 5.1).

Atooppinen ihottuma

Aikuiset

Suosittelun barisitinibiannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa suositellaan potilaille, joilla on suurentunut tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syövän riski, ≥ 65 -vuotiaille potilaille ja potilaille, joilla on anamneesissa krooninen tai toistuva infektio (ks. kohta 4.4). 4 mg annosta kerran vuorokaudessa voidaan harkita potilaille, joiden tautiaktiivisuutta ei ole saatu hallintaan 2 mg annoksella kerran vuorokaudessa. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa on harkittava potilaille, joilla tautiaktiivisuus on saatu pitkäkestoisesti hallintaan 4 mg annoksella kerran vuorokaudessa ja joiden annosta halutaan pienentää (ks. kohta 5.1).

Barisitinibia voidaan käyttää yhdessä paikallisesti käytettävien kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Barisitinibin teho saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään paikallisia

kortikosteroidivalmisteita (ks. kohta 5.1). Paikallisesti käytettäviä kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää, mutta niiden käyttö on rajattava ainoastaan herkille ihoalueille kuten kasvoille, kaulalle, taivealueille ja sukuelinten alueelle.

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

Lapset ja nuoret (vähintään 2-vuotiaat)

Vähintään 30 kg painaville potilaille suositeltu barisitinibiannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Vähintään 10 kg mutta alle 30 kg painaville potilaille suositeltu annos on 2 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen puolittamista on harkittava potilaille, joilla tautiaktiivisuus on saatu pitkäkestoisesti hallintaan suositusannoksella ja joiden annosta halutaan pienentää.

Barisitinibia voidaan käyttää yhdessä paikallisesti käytettävien kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Paikallisesti käytettäviä kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää, mutta niiden käyttö on rajattava ainoastaan herkille ihoalueille kuten kasvoille, kaulalle, taivealueille ja sukuelinten alueelle.

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

Pälvikalju

Suosittelu barisitinibiannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa suositellaan potilaille, joilla on suurentunut tromboemolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syövän riski, ≥ 65 -vuotiaille potilaille ja potilaille, joilla on anamneesissa krooninen tai toistuva infektio (ks. kohta 4.4). 4 mg annosta kerran vuorokaudessa voidaan harkita potilaille, joiden tautiaktiivisuutta ei ole saatu hallintaan 2 mg annoksella kerran vuorokaudessa. 2 mg annosta kerran vuorokaudessa on harkittava myös potilaille, joilla tautiaktiivisuus on saatu pitkäkestoisesti hallintaan 4 mg annoksella kerran vuorokaudessa ja joiden annosta halutaan pienentää (ks. kohta 5.1).

Vakaan vasteen saavuttamisen jälkeen suositellaan hoidon jatkamista vähintään usean kuukauden ajan relapsin välttämiseksi. Hoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava uudelleen säännöllisesti yksilöllisen tarpeen mukaan.

Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla ei havaita hoitovastetta 36 viikon hoidon jälkeen.

Lastenreuma (vähintään 2- ja alle 18-vuotiaat potilaat)

Suosittelu barisitinibiannos on 4 mg kerran vuorokaudessa vähintään 30 kg painaville potilaille. Potilaille, jotka painavat vähintään 10 kg ja alle 30 kg, suositeltu barisitinibiannos on 2 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla ei havaita hoitovastetta 12 viikon hoidon jälkeen.

Hoidon aloitus

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

Annoksen pienentäminen

Jos potilas käyttää vahvoja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) estäjiä, esim. probenesidia, tai potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, pediatrialle potilaille suositeltu barisitinibiannos on pienennettävä puoleen ja aikuispotilaille suositeltu annos on 2 mg (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelun annos on 2 mg kerran vuorokaudessa, jos aikuispotilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min. Pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, suositeltu barisitinibiannos on pienennettävä puoleen. Barisitinibia ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriiset potilaat (alle 2-vuotiaat)

Barisitinibin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Katso kohdasta 4.2 yllä annostustiedot vähintään 2-vuotiaille lapsille.

Barisitinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten päiväljün hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

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

Vaihtoehtoinen annostelu lapsille

Pediatriisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaista tablettia, voidaan harkita tabletin dispergoimista veteen. Vain vettä voidaan käyttää tabletin dispergoimiseen. Vain annokseen tarvittava määrä tabletteja dispergoidaan.

Jos jostain syystä kaikkea näin valmistettua suspensiota ei saada annosteltua, uutta tablettia ei pidä dispergoida ja annostella, vaan on odotettava seuraavaan aikataulun mukaiseen annoksenottoaikaan.

Ohjeet lääkevalmisteen dispergoimiseksi ennen annostelua, katso kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Barisitinibi-valmistetta tulee käyttää seuraaville potilasryhmille vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä:

- 65-vuotiaat ja sitä vanhemmat;
- potilaat, joilla on ollut ateroskleroottinen sydän- ja verisuonisairaus tai muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten nykyisin tai aiemmin pitkään tupakoineet);
- potilaat, joilla on syöpään liittyviä riskitekijöitä (esim. he ovat sairastaneet tai sairastavat syöpää)

JAK-estäjien käyttö 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla

Koska tofasitinibillä (toinen JAK:n estäjä) tehdyssä laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa havaittiin suurentunut merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, pahanlaatuisten kasvainten, vakavien infektioiden ja kokonaiskuolleisuuden riski yli 65-vuotiailla potilailla, barisitinibia tulee käyttää näille potilaille vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Infektiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektiota on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet muita JAK-estäjiä.

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

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

Koska infektioiden ilmaantuvuus on suurempi yleensä iäkkäillä ja diabeetikoilla, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä ja diabetesta sairastavia potilaita. Yli 65-vuotiailla potilailla barisitinibia tulee käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Tuberkuloosi

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

Veriarvojen poikkeavuudet

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin absoluuttisen neutrofiilimäärän laskua tasolle $< 1 \times 10^9/l$, absoluuttisen lymfosyyttimäärän laskua tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinipitoisuuden laskua tasolle $< 80 \text{ g/l}$.

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

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

Virusten reaktivaatio

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin virusten reaktivaatiota, mm. herpesvirusten reaktivaatiota (esim. vyöruusu, herpes simplex) (ks. kohta 4.8). Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa vyöruusua ilmoitettiin yleisemmin vähintään 65-vuotiailla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin sekä biologisia että

synteettisiä tavanomaisia tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä. Jos potilaalle kehittyy vyöruusu, barisitinibihoito on tauotettava, kunnes vyöruusu paranee.

Ennen barisitinibihoidon aloittamista potilaat on seulottava virushepatiittien varalta kliinisten suositusten mukaisella tavalla. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joiden kohdalla oli näyttöä aktiivisesta hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektiosta. Potilaat, joilla hepatiitti C -viruksen vasta-ainetesti oli positiivinen mutta hepatiitti C -viruksen RNA-testi negatiivinen, saivat osallistua tutkimuksiin. Tutkimuksiin saivat osallistua myös potilaat, joilla hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni-vasta-ainetesti ja hepatiitti B -viruksen ydinantigeenivasta-ainetesti olivat positiiviset mutta hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenitesti oli negatiivinen. Tällaisia potilaita on seurattava hepatiitti B -viruksen (HBV) DNA:n ilmentymisen varalta. Jos HBV:n DNA:ta todetaan, on konsultoitava maksatauteihin erikoistunutta lääkäriä ja selvítettävä, onko hoidon keskeyttäminen aiheellista.

Rokotukset

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

Lipidit

Barisitinibihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla ja aikuispotilailla ilmoitettiin annosriippuvaista veren lipidiarvojen suurenemista (ks. kohta 4.8). Statiinihoito pienensi aikuisilla suurentuneet LDL (low density lipoprotein) -kolesteroliarvot hoitoa edeltävälle tasolle. Sekä pediatrien potilaiden että aikuispotilaiden lipidiarvot on arvioitava noin 12 viikon kuluttua barisitinibihoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen potilaiden hoidossa on noudatettava hyperlipidemian kansainvälisiä kliinisiä hoitosuosituksia.

Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Barisitinibihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin annosriippuvaista alaniinitransaminaasiarvojen (ALAT) ja aspartaattitransaminaasiarvojen (ASAT) suurenemista (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista ≥ 5 ja ≥ 10 kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruisiksi. Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa johti maksan transaminaasiarvojen suurenemiseen useammin kuin pelkkä barisitinibihoito (ks. kohta 4.8).

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

Maligniteetit

Immunomoduloivat lääkevalmisteet saattavat suurentaa maligniteettien kuten lymfoomien riskiä. Lymfoomaa ja muita pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet JAK-estäjiä, mukaan lukien barisitinibia.

Laajassa satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa tofasitinibilla (toinen JAK-estäjä) 50-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nivelreumapotilailla, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä, kasvoi pahanlaatuisien kasvainten, erityisesti keuhkosityövän, lymfooman ja ei-melanoottisten ihosyöpien esiintyvyys tofasitinibilla verrattuna TNF-estäjiin.

Yli 65-vuotiailla potilailla, nykyisin tai aiemmin pitkään tupakoineilla tai potilailla, joilla on muita pahanlaatuisten kasvainten riskitekijöitä (esim. he ovat sairastaneet tai sairastavat syöpää), barisitinibia tulee käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Kaikille potilaille suositellaan ihon säännöllistä tutkimista, erityisesti niille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Retrospektiivisessä havainnointitutkimuksessa havaittiin enemmän tromboembolisia laskimotapahtumia barisitinibilla hoidetuilla nivelreumapotilailla verrattuna TNF-estäjillä hoidettuihin potilaisiin (ks. kohta 4.8).

Laajassa satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa tofasitinibilla (toinen JAK-estäjä) 50-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nivelreumapotilailla, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä, havaittiin annosriippuvaisesti enemmän tromboembolisia laskimotapahtumia ja keuhkoemboliatapahtumia tofasitinibilla verrattuna TNF-estäjiin.

Potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien tai pahanlaatuisten kasvainten riskitekijöitä (ks. kohta 4.4 “Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat” ja “Maligniteetit”), barisitinibia tulee käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Potilailla, joilla on tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijöitä, muita kuin sydän- ja verisuonitautien tai maligniteettien riskitekijöitä, barisitinibia tulee käyttää varoen. Tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijöihin, muita kuin sydän- ja verisuonisairaudet tai pahanlaatuiset kasvaimet, kuuluvat aiemmin sairastettu laskimotromboembolia, potilaan leikkaus tai immobilisaatio, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tai hormonikorvaushoito ja perinnöllinen hyytymishäiriö.

Potilaat tulee arvioida uudelleen säännöllisesti barisitinibihoidon aikana tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijöiden muutosten arvioimiseksi.

Potilaiden, joilla on tromboembolisten laskimotapahtumien merkkejä ja oireita, tila tulee arvioida viipymättä ja lopettaa barisitinibihoito, jos epäillään laskimotromboembolia, annoksesta tai käyttöaiheesta riippumatta.

Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (Major adverse cardiovascular events, MACE)

Retrospektiivisessä havainnointitutkimuksessa nivelreumapotilailla havaittiin korkeampi vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien esiintyvyys barisitinibillä verrattuna TNF-estäjillä hoidettuihin potilaisiin.

Laajassa satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa tofasitinibillä (toinen JAK-estäjä) 50-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nivelreumapotilailla, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä, havaittiin enemmän vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia, joiksi määritellään kardiovaskulaarinen kuolema, ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti ja ei-kuolemaan johtava aivohalvaus, tofasitinibillä (toinen JAK-estäjä) verrattuna TNF-estäjiin.

Tämän vuoksi yli 65-vuotiaille potilaille, nykyisin tai aiemmin pitkään tupakoineille potilaille ja potilaille, joilla on ollut ateroskleroottinen sydän- ja verisuonisairaus tai muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, barisitinibia tulee käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Laboratorioarvojen seuranta

Taulukko 1. Laboratorioarvot ja seurantaohjeet

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

Immunosuppressoivat lääkevalmisteet

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

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

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

Yliherkkyys

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

Divertikuliitti

Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä lähteistä on ilmoitettu divertikuliittitapauksia ja maha-suolikanavan perforaatiota (ks. kohta 4.8). Barisitinibia on käytettävä varoen potilailla, joilla on divertikuliitti, ja etenkin potilailla, joille annetaan samaan aikaan pitkäaikaista hoitoa sellaisilla

lääkevalmisteilla, joiden yhteydessä divertikuliitin riski on suurentunut. Tällaisia lääkkeitä ovat ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit ja opioidit. Potilaat, joille ilmaantuu uusia vatsan alueen ongelmiin viittaavia merkkejä ja oireita, on tutkittava nopeasti, jotta divertikuliitti tai maha-suolikanavan perforaatio voitaisiin tunnistaa varhain.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Immunosuppressoivat lääkevalmisteet

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

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus barisitinibin farmakokinetiikkaan

Kuljettajaproteiinit

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

Sytokromi P450 -entsyymit

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

Mahan pH-arvoon vaikuttavat aineet

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

Barisitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Kuljettajaproteiinit

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

Sytokromi P450 -entsyymit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Barisitinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja barisitinibin haittavaikutuksia ovat LDL-kolesteroliarvojen suurentuminen (26,0 %), ylähengitystieinfektiot (16,9 %), päänsärky (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) ja

virtsatieinfektiot (2,9 %). Nivelreumapotilailla esiintyi melko harvoin vakavaa keuhkokuumetta ja vakavaa vyöruusua.

Haittavaikutustaulukko

Arvioitu esiintymistiheys: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Ellei toisinta mainita, taulukossa 2 mainittavat esiintymistiheydet perustuvat kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja/tai markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuihin nivelreuman, atooppisen ihottuman ja päivikaljun hoidon yhdistettyihin tietoihin; jos esiintymistiheydet eroavat käyttöaiheissa merkittävästi, asia mainitaan alaviitteessä taulukon alla.

Taulukko 2. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot	Vyöruusu ^b Herpes simplex Gastroenteriitti Virtsatieinfektiot Keuhkokuume ^d Karvatuppitulehdus ^g	
Veri ja imukudos		Trombosytoosi, > 600 x 10 ⁹ /l ^{a, d}	Neutropenia, < 1 x 10 ⁹ /l ^a
Immuunijärjestelmä			Kasvojen turvotus Urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkolesterolemia ^a		Hypertriglyseridemia ^a
Hermosto		Päänsärky	
Verisuonisto			Syvä laskimotukos ^b
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoveritulppa ^f
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi ^d Vatsakipu ^d	Divertikuliitti
Maksa ja sappi		ALAT-arvon suureneminen, $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a, d}}$	ASAT-arvon suureneminen, $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a, e}}$
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Akne ^c	
Tutkimukset		Kreatiinikinaasiarvon suureneminen, > 5 x ULN ^{a, c}	Painon nousu

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

^b Vyöruusun ja syvän laskimotukoksen esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin nivelreumatutkimuksiin.

^c Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa aknea ja tasolle > 5 x viitevälin yläraja suurentuneita kreatiinikinaasipitoisuuksia esiintyi melko harvoin.

^d Atooppista ihottumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa pahoinvointia ja tasolle ≥ 3 x viitevälin yläraja suurentuneita ALAT-arvoja esiintyi melko harvoin. Pälvikaljua koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa vatsakipua esiintyi melko harvoin. Atooppista ihottumaa ja pälvikaljua koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa keuhkokuumetta ja trombosytoosia (> 600 x 10⁹ solua/l) esiintyi melko harvoin.

^e Pälvikaljua koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tasolle ≥ 3 x viitevälin yläraja suurentuneita ASAT-arvoja esiintyi usein.

^f Keuhkoveritulpan esiintymistiheys perustuu nivelreumaa ja atooppista ihottumaa koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin.

^g Karvatappitulehdusta havaittiin päivikaljuutta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Tulehdus esiintyi yleensä päänahan alueella, jolla tapahtui hiusten takaisinkasvua.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistö

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla pahoinvoinnin esiintyminen 52 viikon aikana oli yleisempää metotreksaatti- ja barisitinibiyhdistelmähoitoryhmässä (9,3 %) kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (6,2 %) tai pelkkää barisitinibihoitoa saaneilla (4,4 %). Nivelreuman, atooppisen ihottuman ja päivikaljun kliinisistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella pahoinvointia esiintyi eniten ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Vatsakipu oli yleensä lievää ja ohimenevää, eikä siihen liittynyt ruoansulatuskanavan infektioperäisiä eikä tulehduksellisia häiriöitä, eivätkä tapaukset johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Infektiot

Nivelreuman, atooppisen ihottuman ja päivikaljun kliinisistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella useimmat infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Molempia annoksia arvioineissa tutkimuksissa infektiota ilmoitettiin 31,0 %:lla 4 mg:n annoksia saaneista, 25,7 %:lla 2 mg:n annoksia saaneista ja 26,7 %:lla lumeryhmäläisistä. Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa yhdistelmähoito metotreksaatin kanssa lisäsi infektioiden esiintymistiheyttä verrattuna pelkkään barisitinibihoitoon. Vyöruusun esiintymistiheys oli yleinen nivelreumassa, hyvin harvinainen atooppisessa ihottumassa ja melko harvinainen päivikaljussa. Atooppisen ihottuman kliinisissä tutkimuksissa antibioottihoitoa edellyttäenitä ihoinfektioita esiintyi vähemmän barisitinibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Vakavien infektioiden esiintymistiheys oli samanlainen barisitinibilla ja lumelääkkeellä. Vakavien infektioiden esiintymistiheys pysyi vakaana pitkäaikaisen altistuksen aikana. Vakavien infektioiden kokonaisilmaantuvuus kliinisessä tutkimusohjelmassa oli nivelreumassa 3,2 vakavaa infektiota 100:aa potilasvuotta kohti, atooppisessa ihottumassa 2,1 vakavaa infektiota 100:aa potilasvuotta kohti ja päivikaljussa 0,8 vakavaa infektiota 100:aa potilasvuotta kohti. Nivelreumapotilailla esiintyi melko harvoin vakavaa keuhkokuumetta ja vakavaa vyöruusua.

Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Annosriippuvaista ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista ilmoitettiin yli 16 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa. ALAT-/ASAT-arvojen keskimääräinen suureneminen pysyi stabiilina ajan mittaan. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasiarvojen suureneminen ≥ 3 x viitevälin ylärajan oli oireetonta ja ohimenevää.

Nivelreumapotilailla barisitinibin käyttäminen potentiaalisesti maksatoksisien lääkevalmisteiden, kuten metotreksaatin, kanssa johti useammin näiden arvojen suurenemiseen.

Lipidiarvojen suureneminen

Nivelreuman, atooppisen ihottuman ja päivikaljun kliinisistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella barisitinibihoiton yhteydessä esiintyi annosriippuvaista lipidiarvojen kuten kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL (high density lipoprotein) -kolesteroliarvojen suurenemista. LDL/HDL-suhde ei muuttunut. Arvojen suurenemista todettiin 12 viikon kohdalla, ja arvot pysyivät tämän jälkeen stabiilisti lähtötasoa suurempina, myös pitkäkestoisessa nivelreuman jatkotutkimuksessa. Kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin keskiarvot suurenevät viikolle 52 asti atooppista ihottumaa tai päivikaljua sairastavilla potilailla. Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa barisitinibihoito yhdistettiin annosriippuvaiseen triglyseridiarvojen suurenemiseen. Triglyseridiarvot eivät suurentuneet atooppisen ihottuman ja päivikaljun kliinisissä tutkimuksissa.

Statiinihoito pienensi suurentuneet LDL-kolesteroliarvot hoitoa edeltävälle tasolle.

Kreatiinikinaasi

Barisitinibihoito yhdistettiin annosriippuvaiseen kreatiinikinaasiarvojen suurenemiseen. Kreatiinikinaasin keskiarvo oli suurentunut viikon 4 kohdalla, ja arvot pysyivät tämän jälkeen

lähtötasoa suurempina. Kaikissa käyttöaiheissa kreatiini-kinaasiarvojen suureneminen tasolle $> 5 \times$ normaali viitevälin yläraja, oli useimmiten ohimenevää eikä edellyttänyt hoidon lopettamista. Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu vahvistettuja raskauden lopettamisia.

Neutropenia

Neutrofiilimäärän keskiarvon pienenemistä todettiin 4 viikon kohdalla ja arvot pysyivät lähtötasoa matalampina ajan mittaan. Neutropenian ja vakavien infektioiden esiintymisen välillä ei ollut selvää yhteyttä. Kliinisissä tutkimuksissa hoito kuitenkin keskeytettiin, jos absoluuttinen neutrofiiliarvo oli $< 1 \times 10^9/l$.

Trombosytoosi

Annosriippuvaista trombosyyttimäärän keskiarvojen suurenemista havaittiin ja se pysyi vakaana, lähtötasoa suurempana ajan mittaan.

Pediatriset potilaat

Lastenreuma

Lastenreuman kliinisessä tutkimusohjelmassa barisitinibille (mikä tahansa annos) altistui yhteensä 220 potilasta (ikä vähintään 2 ja alle 18 vuotta), mikä vastaa 326 potilasaltistusvuotta.

Kliinisen lastenreumatutkimuksen lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa aktiivisen lääkkeen lopettamisen jälkeisessä vaiheessa barisitinibia saaneilla pediatrisilla potilailla ($n = 82$) päänsärky oli hyvin yleistä (11 %), neutropenia ($< 1\,000$ solua/ mm^3) yleistä (2,4 %, yksi potilas) ja keuhkoembolia yleistä (1,2 %, yksi potilas).

Atooppien ihottuma pediatrisilla potilailla

Lasten ja nuorten hoidon turvallisuusarviointi perustuu vaiheen III BREEZE-AD-PEDS tutkimuksen turvallisuustietoihin. Tutkimuksessa 466 potilasta (2–18-vuotiaita) sai jotakin barisitinibiannosta. Pediatrisilla potilailla todettu turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen verrattavissa aikuisten turvallisuusprofiiliin. Neutropenia ($< 1 \times 10^9$ solua/l) oli yleisempää (1,7 %) kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA37

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

IL-6:n indusoiman STAT3:n fosforylaation esto

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

Immunoglobuliinit

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

Lymfosyytit

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

C-reaktiivinen proteiini

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

Kreatiniini

Kliinisissä tutkimuksissa barisitinibi johti seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemiseen keskimäärin 3,8 µmol/l kahden hoitoviikon jälkeen. Tämän jälkeen kreatiniinipitoisuudet pysyivät vakaina. Ilmiö voi johtua siitä, että barisitinibi estää kreatiniinin erittymistä munuaistubuluksissa. Seerumin kreatiniinipitoisuuteen perustuvat glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) arviot saattavat siis pienentyä hiukan, vaikka varsinaista munuaistoiminnan heikkenemistä ei tapahdu eikä munuaishaittavaikutuksia esiinny. Pälvikaljua sairastavilla potilailla seerumin kreatiniinin keskiarvon suureneminen jatkui viikolle 52 asti. Atooppista ihottumaa ja pälvikaljua sairastavilla potilailla barisitinibihoitoon liittyi kystatiini C -pitoisuuden (jota käytetään myös glomerulusten suodatusnopeuden arviointiin) pienenemistä viikolla 4. Arvot eivät pienentyneet sen jälkeen enempää.

Ihon in vitro -mallit

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

Rokotteita koskeva tutkimus

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

Kliininen teho

Nivelreuma

Kerran vuorokaudessa otettavan barisitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin neljässä vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli vuoden 2010 ACR/EULAR-kriteereillä diagnosoitu keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma (taulukko 3). Heillä tuli olla lähtötilanteessa vähintään 6 aristavaa ja 6 turvonnutta niveltä. Kaikki potilaat, jotka suorittivat nämä tutkimukset loppuun, saivat siirtyä pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen, jossa hoitoa jatkettiin enintään 7 vuotta.

Taulukko 3. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto

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

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

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

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

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

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

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

Kliininen vaste

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

Barisitinibi 4 mg -hoito paransi merkitsevästi ACR-vasteen kaikkien yksittäisten osa-alueiden tuloksia sekä ainoana lääkkeenä että yhdessä tavanomaisten reumalääkkeiden kanssa käytettynä (mm. aristavien ja turvonneiden nivelten määrät, potilaan ja lääkärin yleisarviot, HAQ-DI, kivun arviointi ja CRP) verrattuna lumehoitoon, metotreksaattiin tai adalimumabiin.

Merkittäviä teho- ja turvallisuuseroja ei havaittu, kun potilaat ryhmiteltiin alaryhmiin barisitinibin ohella käytetyn reumalääketyypin perusteella.

Remissio ja vähäinen tautiaktiivisuus

Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus barisitinibi 4 mg -hoitoa saaneista kuin lume- tai metotreksaattihoitoa saaneista saavutti remission (SDAI $\leq 3,3$ ja CDAI $\leq 2,8$) tai vähäisen tautiaktiivisuuden tai remission (DAS28-lasko tai DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ ja DAS28-lasko tai DAS28-hsCRP $< 2,6$) viikoilla 12 ja 24 (taulukko 4).

Lumehoitoa paremmat remissioprosentit todettiin jo viikolla 4. Remissioprosentit ja vähäisen tautiaktiivisuuden prosentiosuudet säilyivät vähintään 2 vuoden ajan. Tiedot pitkäkestoisesta jatkotutkimuksesta enintään 6 vuoden seurannan ajalta osoittivat vähäisen tautiaktiivisuuden/remission jatkuvan.

Taulukko 4: Vaste, remissio ja fyysinen toimintakyky

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

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

Lyhenteet: ADA = adalimumabi; MTX = metotreksaatti; BARI = barisitinibi

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

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

Radiologinen vaste

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

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

Taulukko 5. Radiologiset muutokset

Tutkimus	RA-BEGIN Ei aiempaa metotreksaattihoitoa			RA-BEAM Metotreksaattilla riittämätön vaste			RA-BUILD Tavanomaisella reumalääkkeellä riittämätön vaste / huono siedettävyys		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	Lume ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg 2 viikon välein	Lume	BARI 2 mg	BARI 4 mg
mTSS-pisteet, keskimuutos lähtötilanteesta:									
Viikko 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Viikko 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Potilaat, joilla ei radiologista taudin etenemistä^b:									
Viikko 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Viikko 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Lyhenteet: ADA = adalimumabi; MTX = metotreksaatti; BARI = barisitinibi

^a Lumehoidon tiedot viikolta 52 perustuvat lineaariseen ekstrapolointiin.

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

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

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Barisitinibi 4 mg -hoidon käyttö joko ainoana hoitona tai yhdessä tavanomaisten tautiprosessiin vaikuttavien reumalääkkeiden kanssa johti merkitsevään fyysisen toimintakyvyn paranemiseen (mittausperusteena HAQ-DI) ja kivun lievittymiseen (mittausperusteena VAS-asteikko 0–100) verrattuna kaikkiin vertailuhoitoihin (lume-, metotreksaatti- ja adalimumabihoitoon). Potilaiden tilanteen kohenemista todettiin jo viikolla 1, ja RA-BEGIN- ja RA-BEAM-tutkimuksissa se säilyi 52 viikkoon asti.

RA-BEAM- ja RA-BUILD-tutkimuksissa barisitinibi 4 mg -hoito vähensi merkitsevästi aamuisen niveljäykkyyden keston keskiarvoa ja vaikeusastetta verrattuna lume- tai adalimumabihoitoon, kun asiaa arvioitiin päivittäin täytettävillä sähköisillä potilaspäiväkirjoilla.

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

Barisitinibi 4 mg vs. 2 mg

4 mg ja 2 mg annosten tehoerot olivat selvimmät potilailla, joilla biologinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke oli tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty (RA-BEACON). Tässä

potilasryhmässä todettiin, että barisitinibi 4 mg kohensi tilastollisesti merkitsevästi ACR-vasteen eri osa-alueita eli turvonneiden nivelten määrää, aristavien nivelten määrää ja laskoa verrattuna lumehoittoon viikolla 24, kun taas barisitinibi 2 mg ei eronnut lumehoidosta. Lisäksi sekä RA-BEACON-että RA-BUILD-tutkimuksessa- todettiin, että teho alkoi nopeammin ja efektikoko oli yleisesti ottaen suurempi 4 mg annosryhmässä kuin 2 mg annosryhmässä.

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

- Viikolla 12: 451/498 (91 %) 4 mg annosta jatkaneista vrt. 405/498 (81 %) pienempään 2 mg annokseen siirtyneistä ($p \leq 0,001$)
- Viikolla 24: 434/498 (87 %) 4 mg annosta jatkaneista vrt. 372/498 (75 %) pienempään 2 mg annokseen siirtyneistä ($p \leq 0,001$)
- Viikolla 48: 400/498 (80 %) 4 mg annosta jatkaneista vrt. 343/498 (69 %) pienempään 2 mg annokseen siirtyneistä ($p \leq 0,001$)
- Viikolla 96: 347/494 (70 %) 4 mg annosta jatkaneista vrt. 297/496 (60 %) pienempään 2 mg annokseen siirtyneistä ($p \leq 0,001$)

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

Atooppinen ihottuma aikuisilla

Barisitinibi-valmisteen tehoa ja turvallisuutta monoterapiana tai yhdessä paikallisten kortikosteroidien kanssa arvioitiin kolmessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 16 viikon pituisessa tutkimuksessa (BREEZE-AD1, -AD2 ja -AD7). Tutkimuksiin osallistui 1 568 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, jonka määritelmänä olivat IGA-pistemäärä (Investigator's Global Assessment) \geq 3, EASI-pistemäärä (Eczema Area and Severity Index) \geq 16 ja BSA-arvo (body surface area; affisioituneen alueen osuus kehon pinta-alasta) \geq 10 %. Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat yli 18-vuotiaita, ja paikalliset lääkevalmisteet olivat tuottaneet heillä riittämättömän vasteen tai olleet huonosti siedettyjä. Potilaat saivat käyttää varahoitoa (johon kuului paikallisesti tai systeemisesti käytettäviä valmisteita). Tällöin katsottiin, että kyseinen potilas ei ollut saavuttanut vastetta. BREEZE-AD7-tutkimuksen lähtötilanteessa kaikki potilaat saivat samanaikaista paikallista kortikosteroidihoitoa, ja potilaat saivat käyttää paikallisia kalsineuriiniin estäjiä. Kaikki potilaat, jotka olivat näissä tutkimuksissa mukana loppuun asti, saivat siirtyä pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (BREEZE-AD3), jossa hoitoa jatkettiin enintään 2 vuotta.

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

Lähtötilanteen tiedot

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

Kliininen hoitovaste

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

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

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

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

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

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

BARI = barisitini

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen;

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

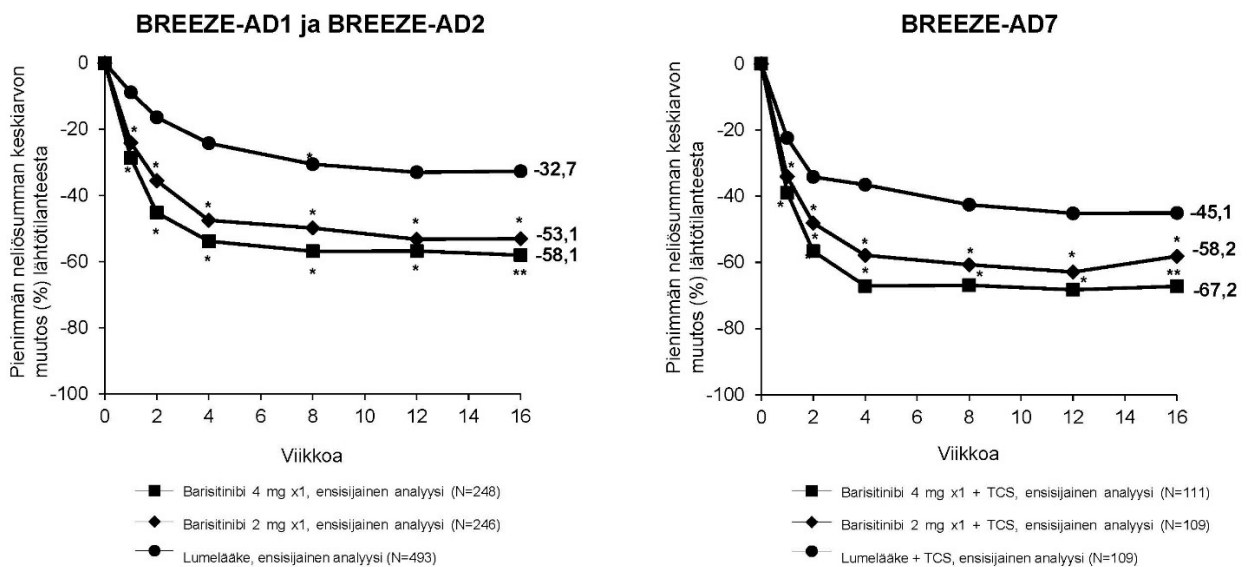
^a Koko analyysipopulaatio käsitti kaikki satunnaistetut potilaat.

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

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

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

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



TCS = Yhdistelmähoito paikallisen kortikosteroidin kanssa

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

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

Vasteen säilyminen

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

Elämänlaatu/potilaiden raportoimat hoitotulokset atooppisen ihottuman hoidossa

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

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

Tutkimus	Monoterapia						Yhdistettynä paikalliseen kortikosteroidihoitoon (TCS)		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Hoitoryhmä	Lumelääke	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lumelääke	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Lumelääke + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS kohta 2 (≥ 2 pisteen parannus), vasteen saavuttaneet (%) ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Ihon kivun NRS-pistemäärän muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
DLQI-arvon muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
HADS-arvon muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Barisitinibi

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

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

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

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

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

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

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

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

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

BARI = Barisitinibi

* tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, ei korjattu kertautuvuuden suhteen

** tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen

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

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

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

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

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

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

Pälvikalju

Kerran vuorokaudessa otettavan barisitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdessä vaiheen II/III adaptiivisessa tutkimuksessa (BRAVE-AA1) ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (BRAVE-AA2). BRAVE-AA1-tutkimuksen vaihetta III edustava osa ja vaiheen III BRAVE-AA2-tutkimus olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja tutkimuksia. Ne kestivät 36 viikkoa, ja niihin kuului enintään 200 viikon jatkovaihe. Molemmissa vaiheen III tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:3 saamaan lumelääkettä, barisitinibia 2 mg tai barisitinibia 4 mg. Tutkimuksiin soveltuvat potilaat olivat 18–60-vuotiaita (miespotilaat) tai 18–70-vuotiaita (naispotilaat), ja heillä oli parhaillaan vaikea pälvikaljuepisodi (pälvikalju kattoi ≥ 50 % päänahasta), joka oli kestänyt yli 6 kk. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joiden meneillään oleva episodi oli kestänyt yli 8 vuotta, ellei pälvikaljuläiskien alueella ollut havaittu hiusten takaisinkasvua edellisten 8 vuoden aikana. Ainoat sallitut samanaikaiset pälvikaljuhoidot olivat finasteridi (tai muut 5-alfareduktaasin estäjät), suun kautta otettava tai paikallisesti käytettävä minoksidiili sekä bimatoprostisilmätipat ripsien kasvun edistämiseen, jos annos oli tutkimukseenottohetkellä vakaa.

Molemmissa tutkimuksissa arvioitiin ensisijaisena päätetapahtumana niiden tutkittavien osuutta, joiden Severity of Alopecia Tool (SALT) -pistemäärä oli viikon 36 kohdalla ≤ 20 (päänahasta vähintään 80 % hiusten peittämää). Lisäksi molemmissa tutkimuksissa tarkasteltiin kliinikon nelipisteisellä asteikolla arvioimaa kulmakarvojen ja silmäripsien lähtöä (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Lähtötilanteen tiedot

BRAVE-AA1-tutkimuksen vaihetta III edustavaan osaan ja vaiheen III BRAVE-AA2-tutkimukseen osallistui 1 200 aikuispotilasta. Kaikkien hoitoryhmien yhdistetyissä tiedoissa potilaiden ikäkeskiarvo oli 37,5 vuotta ja potilaista 61 % oli naisia. Pälvikaljun keskikesto ilmaantumisen jälkeen oli 12,2 vuotta ja meneillään olevan hiustenlähtöepäisodin keskikesto oli 3,9 vuotta. Tutkimusten yhdistetty SALT-pistemääden mediaani oli 96 (vastaa hiustenlähtöä 96 %:ssa päänahasta), ja noin 44 %:lla potilaista ilmoitettiin kaikkien ihokarvojen puuttuminen (alopecia universalis). Tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa 69 %:lla potilaista kulmakarvojen lähtö oli lähtötilanteessa merkittävää tai täydellistä ja 58 %:lla potilaista silmäripsien lähtö oli merkittävää tai täydellistä, minkä määritelmänä oli pistemäärä 2 tai 3 kliinikon ilmoittamana kulmakarvoja ja silmäripsiä koskevassa tuloksena (ClinRO Measure). Noin 90 % potilaista oli saanut vähintään yhtä pälvikaljuhoitoa jossain vaiheessa ennen tutkimukseenottoa ja 50 % potilaista oli käyttänyt vähintään yhtä systeemistä immunosuppressanttia. Potilaista vain 4,3 %:n ilmoitettiin käyttäneen tutkimusten aikana sallittua samanaikaista pälvikaljunhoitoa.

Kliininen hoitovaste

Molemmissa tutkimuksissa merkitsevästi suurempi osuus barisitinibi 4 mg kerran vuorokaudessa ryhmään satunnaistetuista potilaista saavutti SALT-pistemäärän ≤ 20 verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin viikolla 36. BRAVE-AA1-tutkimuksessa SALT-pistemäärä ≤ 20 saavutettiin aikaisimmillaan viikolla 8 ja BRAVE-AA2-tutkimuksessa aikaisimmillaan viikolla 12. Teho oli johdonmukainen useimpien toissijaisten päätetapahtumien kohdalla (taulukko 9). Kuvassa 2 on esitetty SALT-pistemäärän ≤ 20 saavuttaneiden potilaiden osuus viikolle 36 asti.

Hoidon vaikutukset eri alaryhmissä (sukupuoli, ikä, paino, glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus, etninen tausta, maantieteellinen sijainti, taudin vaikeusaste ja meneillään olevan pälvikaljuepisodin kesto) vastasivat koko tutkimuspopulaatiossa viikolla 36 havaittuja tuloksia.

Taulukko 9. Barisitinibin teho yhdistetyissä tutkimuksissa viikolle 36 asti (viikon 36 yhdistetty tehopopulaatio^{a)})

	BRAVE-AA1-tutkimuksen (vaiheen II/III tutkimuksen vaihetta III edustavan osan) ja BRAVE-AA2-tutkimuksen (vaiheen III tutkimuksen) yhdistetyt tiedot*		
	Lumelääke N = 345	Barisitinibi 2 mg N = 340	Barisitinibi 4 mg N = 515
SALT-pistemäärä ≤ 20 viikolla 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT-pistemäärä ≤ 20 viikolla 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
Kulmakarvojen lähtö, kliinikon ilmoittama tulos (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss) 0 tai 1 viikolla 36 ja ≥ 2 pisteen parannus lähtötilanteesta ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
Silmäripsien lähtö, kliinikon ilmoittama tulos (ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss) 0 tai 1 viikolla 36 ja ≥ 2 pisteen parannus lähtötilanteesta ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Pälvikaljua koskevaksi muokatun Skindex16-mittarin tunneosaalueen pistemäärän muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)

	BRAVE-AA1-tutkimuksen (vaiheen II/III tutkimuksen vaihetta III edustavan osan) ja BRAVE-AA2-tutkimuksen (vaiheen III tutkimuksen) yhdistetyt tiedot*		
	Lumelääke N = 345	Barisitinibi 2 mg N = 340	Barisitinibi 4 mg N = 515
Pälvikaljua koskevaksi muokatun Skindex16-mittarin toimintakyösaalueen pistemäärän muutos, keskiarvo (keskivirhe) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

^a Viikon 36 yhdistetty tehopopulaatio: kaikki BRAVE-AA1-tutkimuksen vaihetta III edustavaan osaan ja BRAVE-AA2-tutkimukseen otetut potilaat.

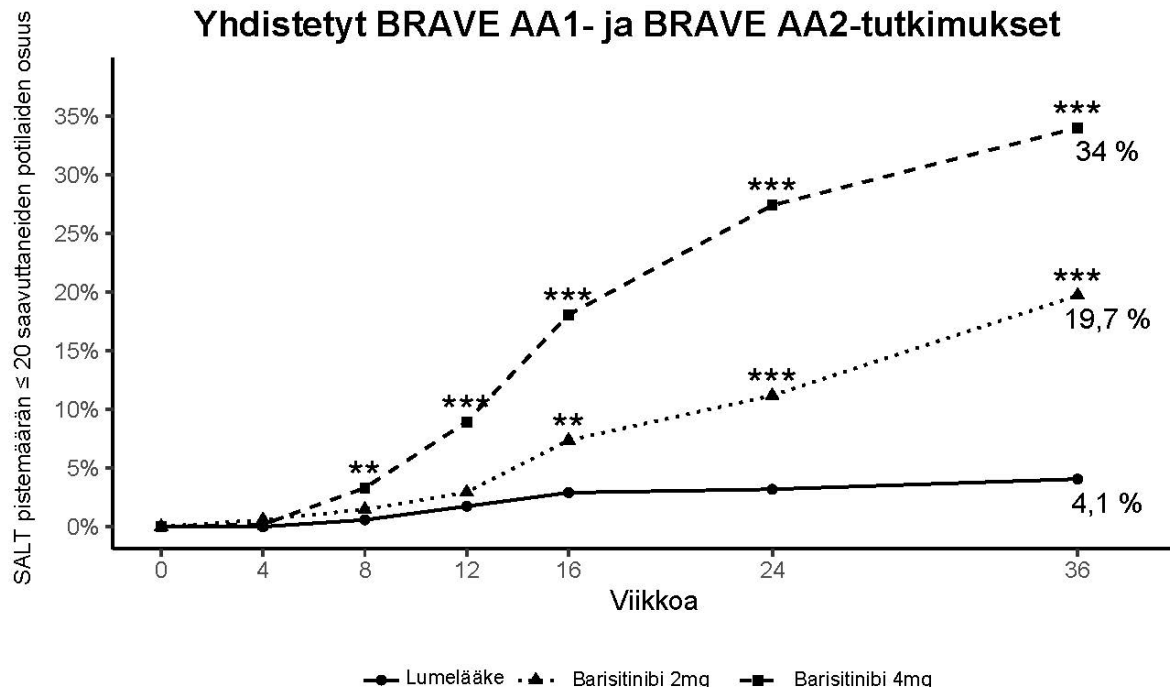
* Yhdistetyn analyysin tulokset vastaavat yksittäisten tutkimusten tuloksia.

** Tilastollisesti merkitsevä, korjattu kertautuvuuden suhteen kunkin yksittäisen tutkimuksen graafisen testauksen suunnitelman mukaisesti.

^b Potilaita, joiden kulmakarvojen lähtöä koskeva kliinikon ilmoittama tulos (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss) oli lähtötilanteessa ≥ 2 : 236 (lumelääke), 240 (barisitinibi 2 mg), 349 (barisitinibi 4 mg). Potilaita, joiden silmäripsien lähtöä koskeva kliinikon ilmoittama tulos (ClinRO Measure for Eyelash Hair loss) oli lähtötilanteessa ≥ 2 : 186 (lumelääke), 200 (barisitinibi 2 mg), 307 (barisitinibi 4 mg). Molempien kliinikon ilmoittamien tulosten kohdalla käytetään nelipisteistä vasteasteikkoa (0–3), jolla pistemäärä 0 tarkoittaa ”ei karvojenlähtöä” ja 3 ”ei havaittavissa olevia kulmakarvoja/silmäripsiä”.

^c Pälvikaljua koskevaksi muokatun Skindex16-mittarin viikon 36 analyysin otoskoot ovat n = 256 (lumelääke), 249 (barisitinibi 2 mg), 392 (barisitinibi 4 mg).

Kuva 2: SALT-pistemäärän ≤ 20 saavuttaneiden potilaiden osuus viikolle 36 asti



** p-arvo, barisitinibi vs. lumelääke $\leq 0,01$; *** p-arvo, barisitinibi vs. lumelääke $\leq 0,001$.

Teho viikkoon 52 asti

SALT-pistemäärän ≤ 20 saavuttaneiden barisitinibihoitoa saaneiden potilaiden osuuden suureneminen jatkui viikon 36 jälkeen, ja osuus barisitinibi 4 mg hoitoa saaneista potilaista oli viikon 52 kohdalla

39,0 %. Viikon 52 tulokset alaryhmistä, joiden määrittelyperusteena oli taudin vaikeusaste ja episodin kesto lähtötilanteessa, vastasivat viikon 36 tuloksia ja koko tutkimuspopulaatiossa havaittuja tuloksia.

Annoksen laskua arvioinut osatutkimus

BRAVE-AA2-tutkimuksessa potilaat, jotka olivat saaneet barisitinibia 4 mg kerran vuorokaudessa satunnaistamisesta lähtien ja jotka saavuttivat SALT-pistemäärän ≤ 20 viikolla 52, satunnaistettiin uudelleen kaksoissokkoutetusti jatkamaan 4 mg kerran vuorokaudessa hoitoa tai saamaan pienennettyä annosta 2 mg kerran vuorokaudessa. Tulosten mukaan vaste säilyi viikolle 76 asti 96 %:lla potilaista, jotka jatkoivat barisitinibi 4 mg hoitoa, ja 74 %:lla potilaista, jotka satunnaistettiin uudelleen barisitinibi 2 mg hoitoon.

Lastenreuma

Lastenreuman barisitinibihoidon kliininen kehitysohjelma koostui yhdestä päättyneestä vaiheen III avaintutkimuksesta (JUVE-BASIS) ja yhdestä meneillään olevasta pitkäaikaisesta avoimesta turvallisuutta koskevasta jatkotutkimuksesta (JUVE-X).

JUVE-BASIS oli enimmillään 44viikkoinen lumekontrolloitu tutkimus, johon sisältyi satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaihe, jossa osa potilaista siirtyi barisitinibista lumelääkkeeseen (doubleblind withdrawal, DBW). Tutkimuksessa arvioitiin kerran vuorokaudessa annostellun barisitinibin tehoa ja turvallisuutta vähintään 2- ja alle 18vuotiailla lastenreumaa sairastavilla potilailla, joilla vähintään yksi tavanomainen synteettinen tai biologinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke oli tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty. Potilailla oli joko juveniili idiopaattinen polyartriitti (reumatekijäpositiivinen tai -negatiivinen), leviävää oligoartriittityyppiä edustava lastenreuma, entesiitteihin liittyvä lastenreuma tai lasten nivelpersoriaasi ILAR:in (International League of Associations for Rheumatology) kriteerien mukaisesti luokiteltuna. JUVE-BASIS-tutkimukseen osallistuneet potilaat soveltuivat JUVE-X-tutkimukseen.

JUVE-BASIS-tutkimuksessa potilaat saivat avointa barisitinibihoitoa kerran vuorokaudessa noin 12 viikon ajan lähtötilanteesta. Potilaat, jotka olivat vähintään 2- ja alle 9-vuotiaita, saivat 2 mg päivittäin ja potilaat, jotka olivat vähintään 9- ja alle 18-vuotiaita, saivat 4 mg päivittäin, jotta saavutettiin vastaava altistuminen kuin aikuisilla 4 mg:n annoksella. Viikolla 12 hoitovaste arvioitiin potilaskohtaisesti (PedACR30-kriteerien perusteella). Vähintään PedACR30-vasteen saavuttaneet potilaat satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan lumelääkettä tai jatkamaan saman barisitinibiannoksen käyttöä 32 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa. Potilaille, jotka eivät saavuttaneet PedACR30-vastetta, annettiin mahdollisuus osallistua JUVE-X-tutkimukseen.

JUVE-BASIS-tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli taudin pahenemisvaiheen alkamiseen kulunut aika siinä vaiheessa, jolloin osa potilaista oli siirretty barisitinibista lumelääkkeeseen.

Lähtötilanteen tiedot

JUVE-BASIS-tutkimukseen otettiin yhteensä 220 potilasta. Näistä potilaista 163 (74,4 %) soveltui satunnaistettaviksi DBW-vaiheen barisitinibihoitoon- (n = 82) tai lumehoittoon (n = 81). 144 potilaalla oli juveniili idiopaattinen polyartriitti, 16 potilaalla leviävää oligoartriittityyppiä edustava lastenreuma, 50 potilaalla entesiitteihin liittyvä idiopaattinen lastenreuma ja 10 potilaalla lasten nivelpersoriaasi.

JUVE-BASIS-tutkimuksessa ikäkeskiarvo oli 13 vuotta (keskihajonta 3,4) ja 69,1 % tutkittavista oli tyttöjä. Potilaiden määrä eri ikäryhmissä oli seuraava: vähintään 2- ja alle 6-vuotiaat: n = 6; vähintään 6- ja alle 9-vuotiaat: n = 9; vähintään 9- ja alle 12-vuotiaat: n = 30, ja vähintään 12- ja alle 18-vuotiaat: n = 175.

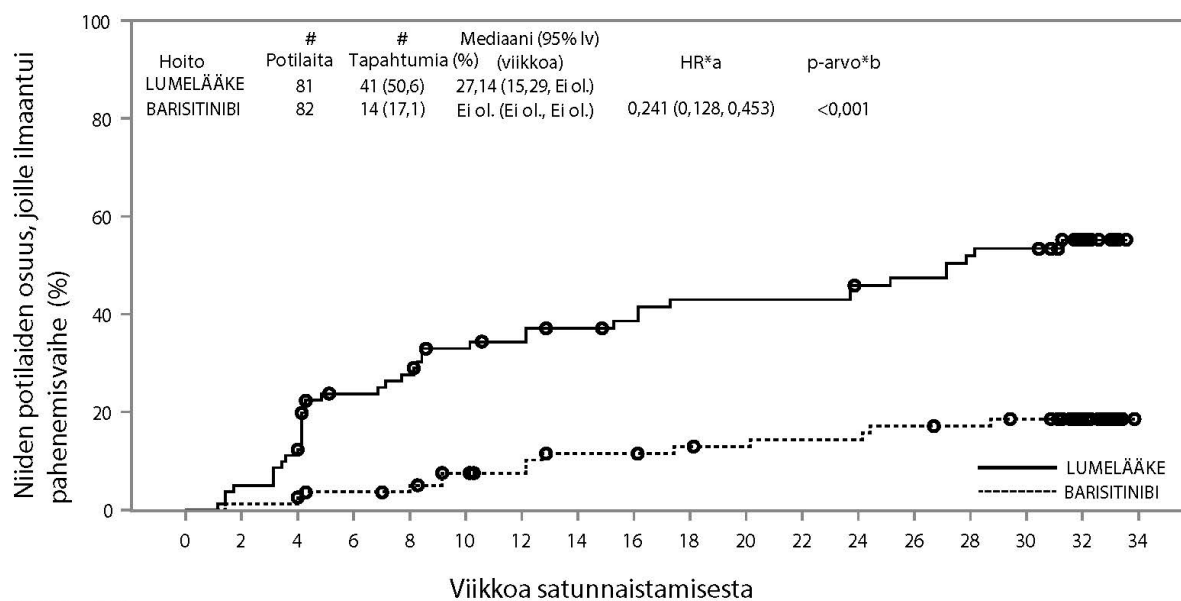
Lastenreumadiagnoosista kuluneen ajan keskiarvo (kaikki tutkimuksen potilaat) oli 4 vuotta. Samanaikaisten hoitojen käyttö DBW-vaiheessa oli hoitoryhmissä samaa luokkaa (yleisimpiin

samanaikaisiin tavanomaisiin, synteettisiin tautiprosessiin vaikuttaviin reumalääkkeisiin kuuluivat metotreksaatti, sulfasalatsiini ja leflunomidi). Yhteensä 127 potilasta (57,7 %) käytti lähtötilanteessa metotreksaattia.

Kliininen vaste

JUVE-BASIS-tutkimuksessa taudin pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kulunut aika oli barisitiniä saaneiden potilaiden ryhmässä merkittävästi pidempi kuin lumelääkettä saaneilla (kuva 3). Lisäksi barisitiniä saaneista potilaista useampi saavutti PedACR-arvon 30/50/70/90/100 lumelääkkeeseen verrattuna vaiheessa, jolloin osa potilaista oli siirretty barisitiniä lumelääkkeeseen.

Kuva 3. Taudin pahenemisvaiheen alkamiseen kulunut aika siinä vaiheessa, jolloin osa potilaista oli siirretty barisitiniä lumelääkkeeseen (DBW-vaihe)



Riskille alttiina	Aika	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
LUMELÄÄKE		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
BARISITINIBI		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)

Ei ol. = ei oleellinen; HR = riskitiheysuhde; lv = luottamusväli

*a HR stratifioitiin lastenreumaluokkien mukaan (polyartriitti ja leviävää oligoartriittityyppiä edustava lastenreuma vs. entesiitteihin liittyvä lastenreuma ja lasten nivelpsoriaasi).

*b P-arvo perustuu logranktestiin, joka stratifioitiin lastenreumaluokkien mukaan (polyartriitti ja leviävää oligoartriittityyppiä edustava lastenreuma vs. entesiitteihin liittyvä lastenreuma ja lasten nivelpsoriaasi).

Pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kulunut aika ja PedACR-tulokset olivat yleisesti yhdenmukaiset kaikissa lastenreuman alatyypeissä ja taustaominaisuuksien mukaan arvioituna (ikä, maantieteellinen alue, paino, aiempi biologisten lääkkeiden käyttö, samanaikainen metotreksaatti tai kortikosteroidihoito) sekä koko tutkimuspopulaatioon verrattuna.

Atoopinen ihottuma pediatriisilla potilailla

Barisitinin tehoa ja turvallisuutta yhdessä paikalliskortikosteroidien kanssa arvioitiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 16 viikon pituisessa vaiheen III tutkimuksessa (BREEZE-AD-PEDS). Tutkimukseen osallistui 483 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, jonka määritelmänä olivat IGA-pistemäärä ≥ 3 , EASI-pistemäärä ≥ 16 ja BSA-arvo ≥ 10 %. Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat 2– alle 18-vuotiaita, paikalliset lääkevalmisteet olivat tuottaneet heillä riittämättömän vasteen tai olleet huonosti siedettyjä ja heille

harkittiin systeemistä hoitoa. Kaikille potilaille määrättiin samanaikaisesti mietoa tai keskivahvaa paikalliskortikosteroidia, ja potilaille sallittiin paikallishoito kalsineuriinin estäjällä tutkimuksen aikana. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1:1 saamaan lumehoitoa tai tutkittavaa pieni-, keski- tai suuriannoksista barisitinibihoitoa (jolloin saavutettiin vastaava altistus kuin aikuisilla [1 mg:n, 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla] atooppisen ihottuman hoidossa). Tutkimukseen sisältyy meneillään oleva pitkäkestoinen 4 vuoden jatkovaihe.

Lähtötilanteen ominaisuudet

Kaikkien hoitoryhmien yhdistetyissä tiedoissa potilaista 76 % oli valkoihoisia, 15 % oli aasialaisia, 3 % oli tummaihoisia ja 50 % oli tyttöjä. Ikäkeskiarvo oli 12 vuotta. Potilaista 72 % oli vähintään 10-vuotiaita ja 28 % alle 10-vuotiaita. Populaatiosta 14 % oli enintään 6-vuotiaita (6 vuotta [N = 28], 5 vuotta [N = 11], 4 vuotta [N = 16], 3 vuotta [N = 8], 2 vuotta [N = 5]). Tässä tutkimuksessa 38 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 4 (vaikea atooppinen ihottuma), ja 42 % potilaista oli saanut aiempaa systeemistä hoitoa atooppiseen ihottumaan. Lähtötilanteessa EASI-pistemäärän vaihteluväli oli 12,2–70,8 ja kutinan NRS-pistemäärän viikoittainen keskiarvo vähintään 10-vuotiailla oli 5,5 (keskihajonta = 2,6).

Kliininen vaste

Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus 4 mg:n barisitinibiannosta vastaavan altistuksen ryhmään satunnaistetuista potilaista saavutti IGA-pistemäärän 0 tai 1 (ensisijainen päätapahtuma), EASI75-vasteen tai kutinan lievittymisen ≥ 4 pisteellä (kutinan NRS-arvo) verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 16 (taulukko 10). Kuvassa 4 esitetään IGA-pistemäärän 0 tai 1 saavuttamiseen kulunut aika.

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

Taulukko 10. Barisitinibin teho pediatriisilla potilailla viikolla 16^a

Tutkimus Hoitoryhmä	BREEZE-AD-PEDS	
	Lumelääke	BARI 4 mg -annosta vastaava altistus
N	122	120
IGA 0 tai 1, vasteen saavuttaneet (%) ^{b,c}	16,4	41,7**
EASI75, vasteen saavuttaneet (%) ^c	32,0	52,5**
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen parannus), vasteen saavuttaneet (%) ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = barisitinibi

** Tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen, korjattu kertautuvuuden suhteen.

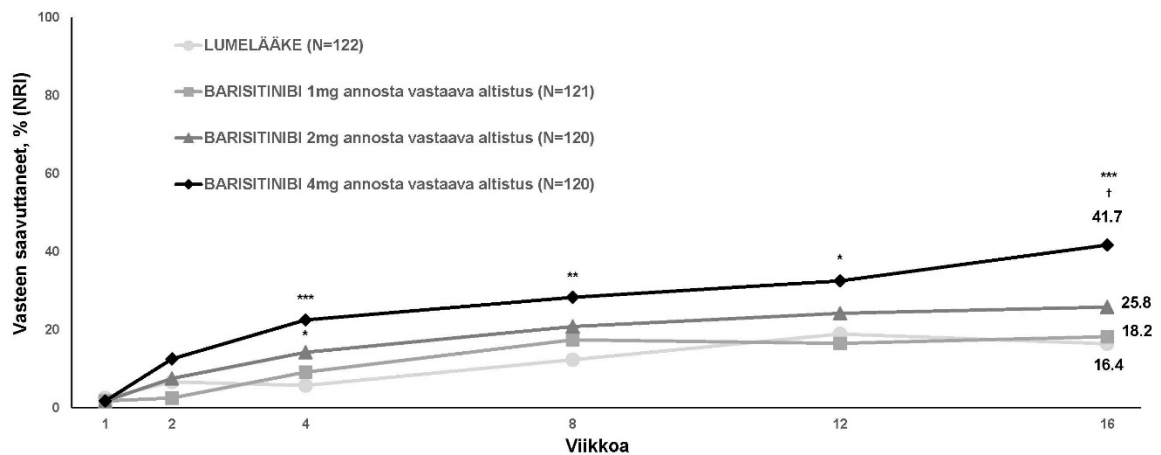
^a Lähtöryhmien mukainen (intent to treat, ITT) populaatio (kaikki satunnaistetut potilaat)

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

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

^d Esitetyt tulokset koskevat arviointikelpoisten potilaiden osajoukkoa (≥ 10 -vuotiaat potilaat, joilla kutinan NRS-pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 4 ; BARI 4 mg -annosta vastaava altistus: N = 62; lumelääke: N = 55).

Kuva 4. IGA-pistemäärän 0 tai 1 sekä ≥ 2 pisteen paraneminen saavuttamiseen kulunut aika pediatriassa potilailla viikolle 16 asti



NRI = vastetta saavuttamattomien imputointi; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs. lumelääke (nimellinen p-arvo; logistinen regressioanalyysi); † Tilastollisesti merkitsevä ja korjattu kertautuvuuden suhteen

Kutinan NRS-arvo parani ≥ 4 pistettä merkitsevästi suuremmalla osuudella 4 mg:n barisitinibiannosta vastaavan altistuksen ryhmään satunnaistetuista verrattuna lumelääkettä saaneisiin jo viikolla 4 (korjattu kertautuvuuden suhteen).

Samanaikaisen paikalliskortikosteroidihoidon tarve väheni. Tämän osoitti käytettyjen paikalliskortikosteroidien grammamäärän pienemmän mediaani 4 mg:n barisitinibiannosta vastaavan altistuksen ryhmässä verrattuna lumeryhmään 16 viikon aikana ja paikalliskortikosteroidittomien päivien suurempi mediaanimäärä 4 mg:n barisitinibiannosta vastaavan altistuksen ryhmässä (25 päivää) verrattuna lumeryhmään (11 päivää) 16 viikon aikana.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset barisitinibin käytöstä kroonisen idiopaattisen artriitin, atooppisen ihottuman ja pälvikaljun hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Barisitinibin tehoa 12 mg/vrk asti on arvioitu 71 potilaalla, joilla on CANDLE (krooninen atyyppinen neutrofiilinen dermatosi, johon liittyy lipodystrofiaa ja lämmön nousua, $n=10$), CANDLEen liittyvät sairaudet (CANDLE RC, $n=9$), SAVI (interferonigeenin stimulaattoriin liittyvä vaskulopatia, Stimulator of interferon gene Associated Vasculopathy), joka alkaa vauvaiässä, $n = 8$), nuorten dermatomyosiitti (JDM, $n = 5$) ja Aicardi Goutièresin oireyhtymä (AGS, $n = 39$).

Kokonaispotilasaltistusvuosia oli 251. Metodologisten puutteiden vuoksi ei voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä barisitinibin tehosta näillä potilailla. Vaikka turvallisuusmallit osoittivat samankaltaisuutta aikuisten käyttöaiheiden kanssa, haattatapahtumien esiintymistiheys oli yleensä korkeampi. AGS-populaatiossa havaittiin kolme kuolemaa. On epäselvää, liittyivätkö nämä kuolemat barisitinibihoitoon.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

Pälvikaljupotilailla näennäisen puhdistuman (CL/F) keskiarvo oli 11,0 l/h (CV = 36,0 %) ja puoliintumisajan keskiarvo 15,8 h (CV = 35,0 %). Vakaassa tilassa C_{\max} ja AUC ovat pälvikaljupotilailla 0,9-kertaiset verrattuna nivelreumapotilailla todettuihin arvoihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan todettiin vaikuttavan merkittävästi barisitinibialtistukseen. AUC-arvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 1,41-kertainen (90 % luottamusväli [lv] 1,15–1,74) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 2,22-kertainen (90 % lv 1,81–2,73) verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. C_{\max} -arvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 1,16-kertainen (90 % lv 0,92–1,45) ja keski-

vaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 1,46-kertainen (90 % lv 1,17–1,83) verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Annossuositukset, ks. kohta 4.2.

Maksan vajaatoiminta

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

lääkkäät

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

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikka lastenreumaa sairastavilla pediatrisilla potilailla

Puoliintumisaika vähintään 2- ja alle 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla oli 8–9 tuntia.

Altistuminen pediatrisilla potilailla, jotka painoivat alle 30 kg ja vähintään 30 kg: Potilailla, jotka painoivat alle 30 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 8,1 vuotta (vaihteluväli 2,0-16,0 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 381 h*ng/ml (CV = 76 %) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 62,1 ng/ml (CV = 39 %). Potilailla, jotka painoivat vähintään 30 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 14,1 vuotta (vaihteluväli 9,0-17,0 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 438 h*ng/ml (CV = 68 %) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 60,7 ng/ml (CV = 30 %).

Altistuminen pediatrisilla potilailla, jotka painoivat vähintään 10 kg ja alle 20 kg ja vähintään 20 kg ja alle 30 kg: Potilailla, jotka painoivat vähintään 10 kg ja alle 20 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 5,1 vuotta (vaihteluväli 2,0-8,0 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 458 h*ng/ml (CV = 81%) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 77,6 ng/ml (CV = 38 %). Potilailla, jotka painoivat vähintään 20 kg ja alle 30 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 10,3 vuotta (vaihteluväli 6,0-16,0 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 327 h*ng/ml (CV = 66 %) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 51,2 ng/ml (CV = 22 %)

Farmakokinetiikka atooppista ihottumaa sairastavilla pediatrisilla potilailla

Puoliintumisaikan keskiarvo 2– alle 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla oli 13–18 tuntia.

Altistus pediatrisilla potilailla, jotka painoivat alle 30 kg tai vähintään 30 kg: Potilailla, jotka painoivat alle 30 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 6,4 vuotta (vaihteluväli 2,0–11,1 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 404 h*ng/ml (CV = 78 %) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 60,4 ng/ml (CV = 28 %). Potilailla, jotka painoivat vähintään 30 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 13,5 vuotta (vaihteluväli 6,2–17,9 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 529 h*ng/ml (CV = 102 %) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 57,0 ng/ml (CV = 42 %).

Altistus pediatrisilla potilailla, jotka painoivat vähintään 10 kg mutta alle 20 kg tai vähintään 20 kg mutta alle 30 kg: Potilailla, jotka painoivat vähintään 10 kg mutta alle 20 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 4,8 vuotta (vaihteluväli 2,0–6,9 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 467 h*ng/ml (CV = 80 %) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 73,4 ng/ml (CV = 21 %). Potilailla, jotka painoivat vähintään 20 kg mutta alle 30 kg ja joiden ikäkeskiarvo oli 7,5 vuotta (vaihteluväli 4,8–11,1 vuotta), AUC-arvon keskiarvo oli 363 h*ng/ml (CV = 72 %) ja C_{\max} -arvon keskiarvo 52,0 ng/ml (CV = 21 %).

Potilaiden muut ominaisuudet

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti
mannitoli

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Polyvinyylikloridi/polyeteeni/polyklooritrifluorieteeni–alumiini-läpipainopakkaukset pahvipakkauksissa, joissa on 14 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia.

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

Olumiant 2 mg ja 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pediatriisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaista tablettia, voidaan harkita tabletin dispergoimista veteen. Vain vettä voidaan käyttää tabletin dispergoimiseen. Vain annokseen tarvittava määrä tabletteja dispergoidaan.

- Kokonainen tabletti asetetaan astiaan, jossa on 5–10 ml huoneenlämpöistä vettä, ja pyöritellään astiaa kevyesti niin, että tabletti dispergoituu. Tabletin dispergoituminen sameaksi, hennon vaaleanpunaiseksi suspensioksi voi kestää korkeintaan 10 minuuttia. Sakkautumista voi esiintyä.
- Kun tabletti on dispergoitunut, astiaa pyöritellään varovasti uudelleen, ja koko suspensio annostellaan välittömästi.
- Tämän jälkeen astia huuhdellaan 5–10 millilitralla huoneenlämpöistä vettä ja astian koko sisältö annostellaan välittömästi.

Veteen dispergoitu tabletti on stabiili korkeintaan 4 tunnin ajan huoneenlämmössä. Jos jostain syystä kaikkea näin valmistettua suspensiota ei saada annosteltua potilaalle, uutta tablettia ei pidä dispergoida ja annostella, vaan on odotettava seuraavaan aikataulun mukaiseen annoksenottoaikaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/16/1170/001

EU/1/16/1170/002

EU/1/16/1170/003

EU/1/16/1170/004

EU/1/16/1170/005

EU/1/16/1170/006

EU/1/16/1170/007

EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/16/1170/009

EU/1/16/1170/010

EU/1/16/1170/011

EU/1/16/1170/012

EU/1/16/1170/013

EU/1/16/1170/014

EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

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

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

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

- Valmisteyhteenvedo
- Pakkausseloste ja potilaskortti

- Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas potilasneuvonnan tueksi
- Ylimääräisiä potilaskortteja.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatussa oppaassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Käyttöaihe- ja annostuskohdissa vahvistetaan, kenelle barisitinibia tulisi käyttää.
- Tieto siitä, että barisitinibi suurentaa mahdollisten infektioiden riskiä. Potilaita on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos infektiin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee. Koska infektioiden ilmaantuvuus on yleensä suurempi iäkkäillä ja diabeetikoilla, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä ja diabetesta sairastavia potilaita. Barisitinibia tulee käyttää 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- Tieto siitä, että mikäli vyöruusu tai jokin muu infektio ei reagoi tavanomaiseen hoitoon, barisitinibivalmisteen käyttö on lopetettava, kunnes tapahtuma on korjautunut. Potilaita ei saa rokottaa elävillä heikennetyillä rokotteilla juuri ennen barisitinibihoitoa eikä sen aikana.
- Kaikkien potilaiden, erityisesti pediatrien potilaiden, rokotukset suositellaan päivittämään ajan tasalle voimassa olevien rokotussuosituksen mukaisesti ennen hoidon aloittamista.
- Lääkkeen määrääjien on seulottava potilaat virushepatiitin varalta ennen barisitinibihoitoa aloittamista. Myös aktiivinen tuberkuloosi on poissuljettava.
- Tieto siitä, että barisitinibin käyttöön liittyy hyperlipidemiaa; lääkkeen määrääjien on seurattava potilaan lipidiarvoja ja hoidettava hyperlipidemia, mikäli sitä todetaan.
- Barisitinibi lisää laskimotromboosin ja keuhkoembolian riskiä. Barisitinibia on käytettävä varoen, jos potilaalla on syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian riskitekijöitä, muita kuin sydän- ja verisuonisairauksien tai pahanlaatuisten kasvainten riskitekijöitä. Potilaita on kehoitettava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos heillä ilmenee syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian oireita tai löydöksiä.
- Tieto siitä, että merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman riski on mahdollisesti kohonnut JAK-estäjähoitoa, mukaan lukien barisitinibia, käyttävillä potilailla, joilla on tiettyjä riskitekijöitä. 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, nykyisin tai aiemmin pitkään tupakoineilla potilailla ja potilailla, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, barisitinibia tulee käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- Tieto siitä, että lymfoomaa ja muita pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet JAK-estäjiä, mukaan lukien barisitinibia. Yli 65-vuotiailla potilailla, nykyisin tai aiemmin pitkään tupakoineilla potilailla tai potilailla, joilla on muita pahanlaatuisiin kasvaimiin liittyviä riskitekijöitä (esim. nykyinen tai aiempi maligniteetti), barisitinibia tulee käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- Tieto siitä, että barisitinibi on vasta-aiheinen raskausaikana, sillä prekliinisissä tiedoissa todettiin sikiöiden kasvun hidastumista ja epämuodostumia. Lääkärin on kehoitettava mahdollisesti raskaaksi tulevia naisia käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja viikon ajan sen päättymisen jälkeen. Jos potilas suunnittelee raskautta, barisitinibihoito on lopetettava.
- Potilaskortin tarkoitus ja käyttö.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Tieto siitä, että barisitinibihoito voi suurentaa infektioiden ja virusten reaktivaation riskiä, mikä voi olla vakavaa, jos näitä ei hoideta.
- Infektioiden oireet tai löydökset, myös yleisoireet ja etenkin tuberkuloosin ja vyöruusun oireet ja löydökset; sekä potilaille suunnattu varoitus siitä, että potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos infektiin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee.
- Potilaiden tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos ilmenee sydäninfarktin tai aivohalvauksen merkkejä tai oireita.
- Tieto siitä, että barisitinibia ei saa käyttää raskausaikana ja että naisten on ilmoitettava lääkäriin, jos he tulevat raskaaksi (tai toivovat raskautta).
- Tieto siitä, että barisitinibi voi aiheuttaa alaraajan veritulpan, joka voi kulkeutua keuhkoihin; mukana on kuvaus oireista ja löydöksistä ja potilaille suunnattu varoitus siitä, että potilaan on

hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos veritulppaan viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee.

- Tieto siitä, että barisitinibi voi aiheuttaa ei-melanoottisia ihosyöpiä ja että potilaan tulee keskustella lääkärin kanssa, jos uusia ihovaurioita ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen tai jos olemassa olevien leesioiden ulkonäkö muuttuu.
- Lääkkeen määrääjän yhteystiedot.
- Tieto siitä, että potilaan on pidettävä potilaskorttia aina mukanaan ja näytettävä se muille hoitoonsa osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIPAKKAUKSET, 1 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
barisitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 mg barisitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi + www.olumiant.eu

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1170/017	(14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/018	(28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/16/1170/019	(28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Olumiant 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET, 1 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 1 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

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

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 1 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN
TABLETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 1 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUKSET, 2 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti
barisitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg barisitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi + www.olumiant.eu

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Olumiant 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET, 2 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 2 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

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

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 2 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN
TABLETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 2 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUKSET, 4 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti
barisitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg barisitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi + www.olumiant.eu

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Olumiant 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET, 4 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 4 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

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

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 4 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN
TABLETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olumiant 4 mg tabletti
barisitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti
Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti
barisitinibi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Olumiant on ja mihin sitä käytetään

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

Nivelreuma

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

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

Atooppinen ihottuma

Olumiant-lääkettä käytetään keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon vähintään 2-vuotiailla lapsilla, nuorilla ja aikuisilla. Olumiant-lääkettä voidaan käyttää yhdessä iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai ainoana lääkkeenä.

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

Pälvikalju

Olumiant-lääkettä käytetään vaikean pälvikaljun hoitoon aikuisilla. Pälvikalju on autoimmuunisairaus, jolle on ominaista tulehduksellinen, arpeutumista aiheuttamaton hiusten- tai karvojenlähtö päänahan, kasvojen ja joskus muidenkin ruumiinosien alueella. Pälvikaljun aiheuttama hiusten tai karvojenlähtö voi olla toistuvaa ja etenevää.

Olumiant vaikuttaa vähentämällä tulehdusprosessiin osallistuvan entsyymin, ns. Janus-kinaasin, toimintaa elimistössä. Tämän entsyymin toimintaa estämällä Olumiant edistää hiusten tai karvojen takaisinkasvua päänahassa, kasvoissa ja muissa ruumiinosissa, joissa hiusten tai karvojenlähtöä esiintyy.

Polyartikulaarinen idiopaattinen lastenreuma, entesiitteihin liittyvä lastenreuma ja lasten nivelpsoriaasi

Olumiant-valmistetta käytetään aktiivisen polyartikulaarisen idiopaattisen lastenreuman (tulehduksellisen moninivelsairauden) hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsille.

Olumiant-valmistetta käytetään myös aktiivisen entesiitteihin liittyvän lastenreuman hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsille. Entesiitteihin liittyvä lastenreuma on tulehdussairaus, joka ilmenee nivelissä sekä kohdissa, joissa jänne kiinnittyy luuhun.

Olumiant-valmistetta käytetään myös aktiivisen lasten nivelpsoriaasin hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsille. Nivelpsoriaasi on nivelten tulehdussairaus, johon liittyy usein psoriaasioireita.

Olumiant-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

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

Älä ota Olumiant-lääkettä

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

Varoitukset ja varotoimet

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

- olet yli 65-vuotias. 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla voi olla kohonnut infektioiden, sydänongelmien, mukaan lukien sydänkohtaus, ja joidenkin syöpien riski. Lääkäri keskustelee kanssasi, sopiiko Olumiant-valmiste sinulle.
- sinulla on infektio tai sairastat usein infektioita. Kerro lääkärille, jos sinulla on oireita, esim. kuumetta, haavoja, tavallista voimakkaampaa väsymystä tai hammasvaivoja. Ne voivat olla infektion merkkejä. Olumiant voi heikentää elimistön kykyä torjua infektioita ja pahentaa aiempia infektioita tai altistaa sinut uusille infektioille. Jos sinulla on diabetes tai olet yli 65-vuotias, sinulla voi olla lisääntynyt mahdollisuus saada infektioita.
- sinulla on tai on aiemmin ollut tuberkuloosi. Tuberkuloositestaus saattaa olla tarpeen ennen Olumiant-hoidon aloittamista. Kerro lääkärille, jos sinulla on pitkittynyttä yskää, kuumetta, yöhikoilua tai painon laskua Olumiant-hoidon aikana, sillä ne voivat olla tuberkuloosin merkkejä.
- sinulla on ollut vyöruusu, sillä Olumiant voi edistää sen uusiutumista. Kerro lääkärille, jos sinulla on kivuliasta, rakkulaista ihottumaa Olumiant-hoidon aikana, sillä tämä voi olla vyöruusun merkki.
- sinulla on tai on ollut B- tai C-hepatiitti.
- sinut on tarkoitettu rokottaa. Tiettyjä (eläviä) rokotteita ei saa antaa Olumiant-hoidon aikana.
- sinulla on tai on ollut syöpä, tupakoit tai olet tupakoinut aiemmin. Lääkäri keskustelee kanssasi, sopiiko Olumiant-valmiste sinulle.
- maksasi toiminta on huono.

- sinulla on tai on ollut sydänongelmia. Lääkäri keskustelee kanssasi, sopiiko Olumiant-valmiste sinulle.
- sinulla on aiemmin ollut tukoksia alaraajojen laskimoissa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoveritulppa) tai sinulla on suurentunut riski saada näitä (esimerkiksi: jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus, jos käytät hormonaalista ehkäisyä/hormonikorvaushoitoa tai jos sinulla tai lähisukulaisillasi on havaittu hyytymishäiriö). Lääkäri keskustelee kanssasi, sopiiko Olumiant-valmiste sinulle. Kerro lääkärillesi, jos saat äkillistä hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia, rintakipua tai yläselän kipua, jalan tai käsivarren turvotusta, jalkakipua tai arkuutta tai punoitusta tai värimuutoksia jalassa tai käsivarressa, sillä nämä voivat olla laskimotukoksen oireita.
- sinulla on ollut divertikuliitti (paksusuolitulehduksen tyyppi) tai haavaumia mahassa tai suolessa (ks. kohta 4).
- ei-melanoottisia ihosyöpiä on havaittu Olumiant-valmistetta käyttävillä potilailla. Lääkäri saattaa suositella sinulle säännöllistä ihon tutkimista Olumiant-valmisteen käytön aikana. Kerro lääkärillesi, jos uusia ihovaurioita ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen tai jos olemassa olevien ihovaurioiden ulkonäkö muuttuu.

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

- hengityksen vinkuminen
- kova huimaus tai sekavuus
- huulten, kielen tai kurkun turvotus
- nokkosihottuma (kutina tai ihottuma)
- kova mahakipu, etenkin jos siihen liittyy kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua.
- vaikea rintakipu tai puristava tunne (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan, kaulaan, selkään)
- hengenahdistus
- kylmä hiki
- yksipuolinen heikkous kädessä ja/tai jalassa
- sammaltava puhe.

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

Lapset ja nuoret

Jos mahdollista, lasten ja nuorten kaikkien rokotusten tulee olla ajan tasalla ennen Olumiant-hoidon aloittamista.

Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille.

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, joilla on pälvikalju, sillä sen käytöstä kyseisen sairauden hoidossa ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Olumiant

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

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

- probenesidi (kihtilääke) -lääke saattaa suurentaa veren Olumiant-pitoisuuksia. Jos käytät probenesidia, suositeltava Olumiant-annos aikuisille on 2 mg kerran vuorokaudessa, ja lapsille sekä nuorille annos on pienennettävä puoleen.
- pistettävät reumalääkkeet
- pistettävät immuunijärjestelmän toimintaa lamaavat lääkkeet, muun muassa ns. biologiset täsmälääkkeet (vasta-ainelääkkeet)
- elimistön immuunivastetta hillitsevät lääkkeet, esim. atsatiopriini, takrolimuusi tai siklosporiini
- muut Janus-kinaasin estäjien lääkeryhmän lääkkeet

- lääkkeet, jotka voivat suurentaa divertikuliitin riskiä. Niitä voivat olla esimerkiksi steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (niillä hoidetaan yleensä lihasten tai nivelten kiputiloja ja/tai tulehdusta) ja/tai opioidit (niillä hoidetaan kovaa kipua) ja/tai kortikosteroidit (niillä hoidetaan yleensä tulehdussairauksia) (ks. kohta 4).

Raskaus ja imetys

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

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Olumiantilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Olumiant sisältää natriumia

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

3. Miten Olumiant otetaan

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

Aikuisten nivelreuma, atooppinen ihottuma ja pälvikalju

Suosittelun annos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen (2 mg kerran vuorokaudessa) etenkin, jos olet yli 65-vuotias tai sinulla on suurentunut infektioiden, verihyytymien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien tai pahanlaatuisten kasvainten riski.

Jos lääke tehoaa hyvin, lääkäri saattaa päättää pienentää annosta.

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

Käyttö lapsille ja nuorille

Suosittelun annos vähintään 30 kg painaville potilaille on 4 mg kerran vuorokaudessa. Suositeltu annos 10 kg – alle 30 kg painaville potilaille on 2 mg kerran vuorokaudessa.

Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, suositeltu Olumiant-annos on pienennettävä puoleen.

Pediatrisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaista tablettia, voidaan harkita tabletin hajottamista veteen:

- Aseta kokonainen tabletti astiaan, jossa on 5–10 ml huoneenlämpöistä vettä, ja pyörittele astiaa kevyesti niin, että tabletti hajoaa. Tabletin hajoaminen sameaksi, hennon vaaleanpunaiseksi suspensioksi voi kestää korkeintaan 10 minuuttia. Sakkautumista voi esiintyä.
- Kun tabletti on hajonnut, pyörittele astiaa varovasti uudelleen ja niele seos välittömästi.
- Jotta saat koko annoksen, laske astiaan vielä 5–10 ml huoneenlämpöistä vettä, huuhtelee pyörittelemällä astiaa ja niele huuhteluseos välittömästi.

Tabletin voi hajottaa vain veteen.

Sen jälkeen kun tabletti on hajotettu veteen, seos on käyttökelpoinen korkeintaan 4 tunnin ajan, mikäli sitä on pidetty huoneenlämmössä.

Jos tabletti on hajotettu veteen, mutta vain osa seoksesta niellään, odota seuraavaan päivään ja ota seuraava aikataulun mukainen annos.

Antotapa

Olumiant otetaan suun kautta. Niele tabletti veden kera.

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

Jos otat enemmän Olumiant-lääkettä kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat ottaa Olumiant-lääkettä

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

Jos lopetat Olumiant-lääkkeen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavat haittavaikutukset

Infektiot, esim. vyöruusu ja keuhkokuume, enintään 1 henkilöllä 10:stä:

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

- vyöruususta: kivulias ihottuma, johon liittyy rakkulamuodostusta ja kuumetta (hyvin harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla ja melko harvinainen pälvikaljua sairastavilla).
- keuhkokuumeesta: hellittämätön yskä, kuume, hengenahdistus ja väsymys (melko harvinainen atooppista ihottumaa ja pälvikaljua sairastavilla).

Vakava keuhkokuume ja vakava vyöruusu olivat melko harvinaisia.

Muut haittavaikutukset

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

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

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- yskänrokko
- mahavaivoja tai ripulia aiheuttava infektio
- virtsatieinfektio
- kohonnut verihiutalearvot (verihiutaleet ovat veren hyytymiseen osallistuvia soluja), todetaan verikokeessa (melko harvinainen atooppista ihottumaa ja pälvikaljua sairastavilla)
- päänsärky
- pahoinvointi (melko harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla)
- vatsakipu (melko harvinainen pälvikaljua sairastavilla)
- kohonnut maksaentsyymiarvot, todetaan verikokeessa (melko harvinainen atooppista ihottumaa sairastavilla)
- ihottuma
- akne (melko harvinainen nivelreumaa sairastavilla)
- kohonnut kreatiiniinikinaasientsyymiarvot, todetaan verikokeessa (melko harvinainen nivelreumaa sairastavilla)
- karvatuppien tulehdus (turvotus) erityisesti sellaisilla päänahan alueilla, joilla tapahtuu hiusten takaisinkasvua (havaittu pälvikaljua sairastavilla).

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

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

Lapset ja nuoret

- **Polyartikulaarinen idiopaattinen lastenreuma, entesiitteihin liittyvä lastenreuma ja lasten nivelpsoriaasi:** Tutkimuksessa, jossa oli vähintään 2-vuotiaita polyartikulaarista idiopaattista lastenreumaa, entesiitteihin liittyvää lastenreumaa ja lasten nivelpsoriaasia sairastavia lapsia, päänsärky oli hyvin yleistä, pieni valkosolujen määrä ja verihyytymät keuhkoissa olivat yleisiä (molempia esiintyi yhdellä lapsella 82:sta lapsesta).
- **Lasten atooppinen ihottuma:** Vähintään 2-vuotiaiden lasten atooppista ihottumaa koskeneessa tutkimuksessa haittavaikutukset vastasivat aikuisilla havaittuja lukuun ottamatta valkosolujen (neutrofiilien) määrän pienenemistä, joka oli yleisempää kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Olumiantin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Olumiant sisältää

- Vaikuttava aine on barisitinibi. Yksi tabletti sisältää 1 milligramman, 2 milligrammaa tai 4 milligrammaa barisitinibia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 ”Olumiant sisältää natriumia”), magnesiumstearaatti, mannitoli, punainen rautaoksidi (E172), lesitiini (soija) (E322), makrogoli, poly(vinyylialkoholi), talkki ja titaanidioksidi (E171).

Olumiant-lääkkeen kuvaus ja pakkauskoko

Olumiant 1 mg kalvopäällysteinen tabletti on hyvin hennon vaaleanpunainen, pyöreä 6,75 mm tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Lilly” ja toisella puolella merkintä ”1”.

Olumiant 2 mg kalvopäällysteinen tabletti on hennon vaaleanpunainen, 9 x 7,5 mm pitkänomainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Lilly” ja toisella puolella merkintä ”2”.

Olumiant 4 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, 8,5 mm pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Lilly” ja toisella puolella merkintä ”4”.

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

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

SLOVENIJA

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

QR-koodi + www.olumiant.eu

Irrota pakkausselosteesta tämä osa ja pidä se mukanas.

Tietoa potilaille OLUMIANT-lääkkeestä (barisitinibi)

Tässä potilaskortissa on tärkeää turvallisuustietoa, johon sinun on tutustuttava ennen Olumiant-hoidon aloittamista ja pidettävä mielessä hoidon aikana.

Pidä potilaskortti mukanas ja näytä sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Nimesi:

Olumiant-lääkkeen määränneen lääkärin nimi:

Lääkärin puhelinnumero:

Raskaus

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

Infektiot

Olumiant voi pahentaa olemassa olevaa infektiota tai suurentaa uuden infektion saamisen tai virusten uudelleen aktivoitumisen mahdollisuutta. Jos sinulla on diabetes tai olet yli 65-vuotias, sinulla voi olla lisääntynyt mahdollisuus saada infektiota. Infektio voi muuttua vakavaksi, jos sitä ei hoideta. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on infektioiden oireita, esim. seuraavia:

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

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Ei-melanoottisia ihosyöpiä on havaittu Olumiant-valmistetta käyttävillä potilailla. Kerro lääkärillesi, jos uusia ihovaurioita ilmaantuu hoidon aikana tai sen jälkeen tai jos olemassa olevien ihovaurioiden ulkonäkö muuttuu.

Veritulpat

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

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

Sydänkohtaus tai aivohalvaus

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulla on jokin seuraavista:

- vaikea rintakipu tai puristava tunne (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan, kaulaan, selkään)
- hengenahdistus
- kylmä hiki
- yksipuolinen heikkous kädessä ja/tai jalassa
- sammaltava puhe.