

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olumiant 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Olumiant 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Olumiant 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg μπαρισιτινίμη.

Olumiant 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg μπαρισιτινίμη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Olumiant 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτού ροζ χρώματος, επιμήκη δισκία διαστάσεων 9 x 7,5 mm, με χαραγμένες τις ενδείξεις “Lilly” στη μία πλευρά και “2” στην άλλη.

Olumiant 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ χρώματος, στρογγυλά δισκία διαμέτρου 8,5 mm, με χαραγμένες τις ενδείξεις “Lilly” στη μία πλευρά και “4” στην άλλη.

Τα δισκία έχουν μία εσοχή σε κάθε πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η μπαρισιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs). Η μπαρισιτινίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τους διάφορους συνδυασμούς).

Ατοπική δερματίτιδα

Η μπαρισιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Γυροειδής αλωπεκία

Η μπαρισιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής γυροειδούς αλωπεκίας σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η επιλογή της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση της μπαρισιτινίμης είναι 4 mg άπαξ ημερησίως. Μία δόση 2 mg άπαξ ημερησίως είναι κατάλληλη για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, ενώ μπορεί να είναι κατάλληλη για ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων. Το ενδεχόμενο χορήγησης μίας δόσης 2 mg άπαξ ημερησίως μπορεί επίσης να εξεταστεί για ασθενείς που έχουν επιτύχει διατηρούμενο έλεγχο της ενεργότητας της νόσου με μία δόση 4 mg άπαξ ημερησίως και πληρούν τις προϋποθέσεις για σταδιακή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1).

Ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση της μπαρισιτινίμης είναι 4 mg άπαξ ημερησίως. Μία δόση 2 mg άπαξ ημερησίως είναι κατάλληλη για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω και μπορεί να είναι κατάλληλη για ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων. Μία δόση 2 mg άπαξ ημερησίως θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που έχουν επιτύχει διατηρούμενο έλεγχο της ενεργότητας της νόσου με δόση 4 mg άπαξ ημερησίως και είναι κατάλληλοι για σταδιακή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1).

Η μπαρισιτινίμη μπορεί να χρησιμοποιείται με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή. Η αποτελεσματικότητα της μπαρισιτινίμης μπορεί να ενισχυθεί όταν χορηγείται με τοπικά κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 5.1). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικά αναστολείς καλσινευρίνης, αλλά θα πρέπει να περιορίζονται μόνο σε ευαίσθητες περιοχές, όπως το πρόσωπο, ο τράχηλος, οι πτυχές του δέρματος και οι περιοχές των γεννητικών οργάνων.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας.

Γυροειδής αλωπεκία

Η συνιστώμενη δόση της μπαρισιτινίμης είναι 4 mg άπαξ ημερησίως. Μία δόση 2 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να είναι κατάλληλη για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω και για ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων. Το ενδεχόμενο χορήγησης μίας δόσης 2 mg άπαξ ημερησίως μπορεί επίσης να εξεταστεί για ασθενείς που έχουν επιτύχει διατηρούμενο έλεγχο της ενεργότητας της νόσου με μία δόση 4 mg άπαξ ημερησίως και πληρούν τις προϋποθέσεις για σταδιακή μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αφού επιτευχθεί σταθερή ανταπόκριση, συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία τουλάχιστον για μερικούς μήνες, προκειμένου να αποφευχθεί η υποτροπή. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμώνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε ατομική βάση.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας.

Έναρξη θεραπείας

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (Absolute Lymphocyte Count, ALC) κάτω από $0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l, με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (Absolute Neutrophil Count, ANC) κάτω από 1×10^9 κύτταρα/l, ή με τιμή αιμοσφαιρίνης κάτω από

8 g/dl. Η θεραπεία θα μπορεί να ξεκινήσει αφού οι σχετικές τιμές βελτιωθούν και φθάσουν σε επίπεδα πάνω από τα προαναφερθέντα όρια (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχρόνηση με αναστολείς OAT3

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του Μεταφορέα Οργανικών Ανιόντων 3 (Organic Anion Transporter 3, OAT3) με ισχυρή ανασταλτική δράση, όπως η προβενεσίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 ml/min. Η μπαριστινίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η μπαριστινίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι πολύ περιορισμένη και για αυτούς τους ασθενείς είναι κατάλληλη μία δόση έναρξης των 2 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπαριστινίμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η μπαριστινίμη θα πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

Η θεραπεία με την μπαριστινίμη σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων, όπως οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ο συνδυασμός με μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μπαριστινίμης.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη θεραπεία με την μπαριστινίμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ενεργές, χρόνιες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν προκύψει μία λοίμωξη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η θεραπεία με την μπαριστινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής

δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία. Η επανέναρξη της θεραπείας δεν θα πρέπει να γίνεται παρά μόνο μετά την ίαση της λοίμωξης.

Φυματίωση

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικό έλεγχο για φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η μπαρισιτινίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση. Το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-φυματικής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με μη αντιμετωπισθείσα λανθάνουσα φυματίωση.

Αιματολογικές ανωμαλίες

Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) < 1×10^9 κύτταρα/l, Απόλυτος Αριθμός Λεμφοκυττάρων (ALC) < $0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l και αιμοσφαιρίνη < 8 g/dL αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά, ή θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, σε ασθενείς με παρατηρηθείσες τιμές ANC < 1×10^9 κύτταρα/l, ALC < $0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l ή αιμοσφαιρίνης < 8 g/dl κατά τη διάρκεια της συνήθους αντιμετώπισης των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Ο κίνδυνος λεμφοκυττάρωσης είναι αυξημένος σε ηλικιωμένους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών.

Επανενεργοποίηση ιού

Περιστατικά επανενεργοποίησης ιού, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα (π.χ. έρπητος ζωστήρας, απλός έρπητος), αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ο έρπητος ζωστήρας αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, οι οποίοι πριν είχαν λάβει θεραπεία τόσο με βιολογικά όσο και με συμβατικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει έρπητα ζωστήρα, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως την υποχώρηση του επεισοδίου.

Διαγνωστικός έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες πριν την έναρξη της θεραπείας με την μπαρισιτινίμη. Ασθενείς με ενδείξεις λοίμωξης ενεργού ηπατίτιδας B ή C αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Η συμμετοχή επιτράπηκε σε ασθενείς που ήταν θετικοί σε έλεγχο για αντίσωμα ηπατίτιδας C αλλά αρνητικοί σε έλεγχο για RNA του ιού της ηπατίτιδας C. Η συμμετοχή επιτράπηκε επίσης σε ασθενείς με αντίσωμα κατά του επιφανειακού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας B και με αντίσωμα κατά του πυρηνικού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας B, χωρίς επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας B. Οι ασθενείς αυτοί θα έπρεπε να παρακολουθούνται για την έκφραση του DNA του ιού της ηπατίτιδας B (HBV). Σε περίπτωση ανίχνευσης DNA του HBV, θα έπρεπε να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού ηπατολόγου για το κατά πόσον είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας.

Εμβολιασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση στον εμβολιασμό με ζώντα εμβόλια για τους ασθενείς που λαμβάνουν μπαρισιτινίμη. Η χρήση ζώντων, εξασθενημένων εμβολίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή αμέσως πριν από τη θεραπεία με την μπαρισιτινίμη δεν συνιστάται. Πριν την έναρξη της θεραπείας, συστήνεται όλοι οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τους προβλεπόμενους εμβολιασμούς τους, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού.

Λιπίδια

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μπαρισιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξημένες τιμές της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) χοληστερόλης υποχώρησαν στα επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνη. Οι λιπιδαιμικές παράμετροι θα πρέπει να αξιολογούνται

περίπου 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις ως προς την δραστικότητα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) του αίματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπαρισιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυξήσεις της ALT και της AST σε ≥ 5 και ≥ 10 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN), αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Στις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ο συνδυασμός με μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυξημένων τιμών των ηπατικών τρανσαμινασών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μπαρισιτινίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της ALT ή της AST κατά τη διάρκεια της συνήθους αντιμετώπισης των ασθενών και υπάρχει υποψία φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως τον αποκλεισμό της συγκεκριμένης διάγνωσης.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος, είναι αυξημένος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα ανοσορρυθμιστικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για την αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης κακοηθειών μετά την έκθεση στην μπαρισιτινίμη. Αξιολογήσεις της μακροχρόνιας ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (deep venous thrombosis, DVT) και πνευμονικής εμβολής (pulmonary embolism, PE), έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν μπαρισιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η μπαρισιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για DVT/PE, όπως μεγάλη ηλικία, παχυσαρκία, ιατρικό ιστορικό για DVT/PE ή ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και ακινησία. Εάν εμφανιστούν κλινικά χαρακτηριστικά των DVT/PE, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, να εκτιμηθεί άμεσα η κατάσταση του ασθενή και να ακολουθήσει κατάλληλη θεραπεία.

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Πίνακας 1. Εργαστηριακές παράμετροι και οδηγίες παρακολούθησης

Εργαστηριακή Παράμετρος	Ενέργεια	Οδηγία παρακολούθησης
Λιπιδαιμικές παράμετροι	Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία	12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία
Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν $ANC < 1 \times 10^9$ κύτταρα/l και θα μπορεί να ξαναρχίσει αφού ο ANC επανέλθει σε επίπεδα πάνω από αυτή την τιμή	Πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη αντιμετώπιση των ασθενών

Απόλυτος Αριθμός Λεμφοκυττάρων (ALC)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν $ALC < 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l και θα μπορεί να ξαναρχίσει αφού ο ALC επανέλθει σε επίπεδα πάνω από αυτή την τιμή	
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν $Hb < 8$ g/dl και θα μπορεί να ξαναρχίσει αφού η Hb επανέλθει σε επίπεδα πάνω από αυτή την τιμή	
Ηπατικές τρανσαμινάσες	Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν υπάρχει υποψία φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης	

Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός με βιολογικά DMARDs, βιολογικούς ανοσορυθμιστικούς παράγοντες ή άλλους αναστολείς κινασών Janus (JAK) δεν συνιστάται, καθώς ο κίνδυνος αθροιστικής ανοσοκαταστολής δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα δεδομένα που αφορούν στη χρήση μαρσιτινίμης μαζί με δραστικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. αζαθειοπρίνη, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη) είναι περιορισμένα και συστήνεται προσοχή κατά τη χρήση τέτοιων συνδυασμών (βλ. παράγραφο 4.5).

Στην ατοπική δερματίτιδα και τη γυροειδή αλωπεκία, ο συνδυασμός με κυκλοσπορίνη ή άλλους ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπερευαισθησία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με την χορήγηση μαρσιτινίμης. Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

Εκκολπωματίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εκκολπωματίτιδας και γαστρεντερικής διάτρησης σε κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8). Η μαρσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εκκολπωματική νόσο και ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν λάβει χρόνια θεραπεία με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εκκολπωματίτιδα: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κορτικοστεροειδή και οπιοειδή. Οι ασθενείς που εμφανίζουν νέα σημεία και συμπτώματα στην περιοχή της κοιλιάς θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για πρώιμη αναγνώριση της εκκολπωματίτιδας ή της γαστρεντερικής διάτρησης.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός με βιολογικά DMARDs, βιολογικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες ή άλλους αναστολείς JAK δεν έχει μελετηθεί. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χρήση της μπαρισιτινίμης μαζί με ισχυρά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η αζαθειοπρίνη, το τακρόλιμους ή η κυκλοσπορίνη, ήταν περιορισμένη στις κλινικές μελέτες και η ύπαρξη κινδύνου σωρευτικής ανοσοκαταστολής δεν μπορεί να αποκλειστεί. Στην ατοπική δερματίτιδα και τη γυροειδή αλωπεκία, ο συνδυασμός με κυκλοσπορίνη ή άλλους ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της μπαρισιτινίμης

Μεταφορείς

In vitro, η μπαρισιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3), την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp), την πρωτεΐνη ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και την πρωτεΐνη μεταφοράς εκτός κυττάρου πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)2-K. Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακολογίας, η χορήγηση προβενεσίδης (αναστολέας του OAT3 με ισχυρό ανασταλτικό δυναμικό) οδήγησε σε αύξηση κατά περίπου 2 φορές της AUC_(0-∞) χωρίς μεταβολή στον t_{max} ή τη C_{max} της μπαρισιτινίμης. Κατά συνέπεια, η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς OAT3 με ισχυρό ανασταλτικό δυναμικό, όπως η προβενεσίδη, είναι 2 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη κλινικής φαρμακολογίας με αναστολείς OAT3 με χαμηλότερο ανασταλτικό δυναμικό. Το προφάρμακο λεφλουνομίδη, μετατρέπεται ταχέως σε τεριφλουνομίδη η οποία είναι αδύναμος αναστολέας OAT3 και επομένως ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην μπαρισιτινίμη. Δεδομένου ότι δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης, απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση λεφλουνομίδης ή τεριφλουνομίδης με μπαρισιτινίμη. Η συγχορήγηση των αναστολέων OAT3 ιβουπροφαίνης και δικλοφενάκης ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην μπαρισιτινίμη, ωστόσο το OAT3 ανασταλτικό δυναμικό τους είναι χαμηλότερο συγκριτικά με την προβενεσίδη και ως εκ τούτου δεν αναμένεται κάποια σχετική κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η συγχορήγηση μπαρισιτινίμης με κυκλοσπορίνη (αναστολέας Pgp/BCRP) ή μεθοτρεξάτη (υπόστρωμα διάφορων μεταφορέων, συμπεριλαμβανομένων των OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 και MRP4), δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση στην μπαρισιτινίμη.

Ενζύμα κυτοχρώματος P450

In vitro, η μπαρισιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα του ενζύμου (CYP)3A4 του κυτοχρώματος P450, αν και λιγότερο από 10 % της δόσης μεταβολίζεται μέσω οξείδωσης. Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, η συγχορήγηση της μπαρισιτινίμης με κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A) δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μπαρισιτινίμης. Η συγχορήγηση της μπαρισιτινίμης με φλουконаζόλη (μέτριος αναστολέας των CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ή ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A) δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή της έκθεσης στην μπαρισιτινίμη.

Παράγοντες τροποποίησης του γαστρικού pH

Η αύξηση του γαστρικού pH με την ομεπραζόλη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην μπαρισιτινίμη.

Ενδεχόμενο επίδρασης της μπαρισιτινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Μεταφορείς

In vitro, η μπαρισιτινίμη δεν αναστέλλει τους OAT1, OAT2, OAT3, τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) 2, τους OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 και MATE2-K, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η μπαρισιτινίμη ενδέχεται να είναι κλινικά σημαντικός αναστολέας OCT1, ωστόσο μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν γνωστά εκλεκτικά OCT1 υποστρώματα, για τα οποία μπορούν να προβλεφθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας δεν υπήρξαν

κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση, κατά τη συγχρόνηση της μπαρισιτινίμπης με διγοξίνη (υπόστρωμα της Pgp) ή μεθοτρεξάτη (υπόστρωμα διάφορων μεταφορέων).

Ένζυμα κυτοχρώματος P450

Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, η συγχρόνηση της μπαρισιτινίμπης με τα υποστρώματα του CYP3A σιμβαστατίνη, αιθινυλική οιστραδιόλη ή λεβονοργεστρέλη δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Έχει καταδειχθεί ότι η οδός JAK/STAT ενέχεται στην κυτταρική προσκόλληση και την κυτταρική πολικότητα, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της μπαρισιτινίμπης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η μπαρισιτινίμπη ήταν τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια. Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η μπαρισιτινίμπη μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στην οστική ανάπτυξη *in utero* σε υψηλότερες δόσεις.

Η μπαρισιτινίμπη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει την μπαρισιτινίμπη, οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσον η μπαρισιτινίμπη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει απέκκριση της μπαρισιτινίμπης στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η ύπαρξη κινδύνου για τα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί και η μπαρισιτινίμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με μπαρισιτινίμπη έχει το δυναμικό να μειώσει τη γονιμότητα των θηλυκών ζώων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά δεν υπήρξε οποιαδήποτε επίδραση στη σπερματογένεση των αρσενικών ζώων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μπαρισιτινίμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες με την μπαρισιτινίμπη ήταν η αυξημένη LDL χοληστερόλη (26,0 %), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (16,9 %), η κεφαλαλγία (5,2 %), ο απλός έρπητας (3,2 %), και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού (2,9 %). Σοβαρή πνευμονία και σοβαρός έρπης ζωστήρας εμφανίστηκαν σπάνια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Εκτίμηση συχνότητας εμφάνισης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$). Οι συχνότητες που παρέχονται στον Πίνακα 2 βασίζονται σε ενοποιημένα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές ή/και από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ατοπικής δερματίτιδας και της γυροειδούς αλωπεκίας, εκτός εάν αναφέρεται κάτι διαφορετικό. Όπου παρατηρούνται αξιοσημείωτες διαφορές στη συχνότητα μεταξύ ενδείξεων, αυτές παρουσιάζονται στις υποσημειώσεις κάτω από τον πίνακα.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του άνωτερου αναπνευστικού συστήματος	Έρπης ζωστήρας ^β Απλός έρπης Γαστρεντερίτιδα Λοιμώξεις του συροποιητικού συστήματος Πνευμονία ^δ Θυλακίτιδα ^ε	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοκυττάρωση > 600 x 10 ⁹ κύτταρα/l ^{α, δ}	Ουδετεροπενία < 1 x 10 ⁹ κύτταρα/l ^α
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Οίδημα του προσώπου, Κνίδωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία ^α		Υπερτριγλυκεριδαίμια ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	
Αγγειακές διαταραχές			Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ^β
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονική εμβολή ^{στ}
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία ^δ Κοιλιακό Άλγος ^δ	Εκκολπωματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένα επίπεδα ALT ≥ 3 φορές το ULN ^{α, δ}	Αυξημένα επίπεδα AST ≥ 3 φορές το ULN ^{α, ε}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Ακμή ^γ	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης > 5 φορές το ULN ^{α, γ}	Αυξημένο σωματικό βάρος

^α Περιλαμβάνει μεταβολές που ανιχνεύθηκαν κατά τη διάρκεια της εργαστηριακής παρακολούθησης (βλ. κείμενο πιο κάτω).

- ^β Η συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης βασίζεται στις κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- ^γ Σε κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η συχνότητα εμφάνισης της ακμής και των αυξημένων επιπέδων κρεατινοφωσφοκινάσης > 5 φορές το ULN ήταν όχι συχνή.
- ^δ Σε κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, η συχνότητα εμφάνισης της ναυτίας και των επιπέδων ALT ≥ 3 φορές το ULN, ήταν όχι συχνή. Σε κλινικές δοκιμές γυροειδούς αλωπεκίας, η συχνότητα εμφάνισης κοιλιακού άλγους ήταν όχι συχνή. Σε κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας και γυροειδούς αλωπεκίας, η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας και θρομβοκυττάρωσης > 600×10^9 κύτταρα/l ήταν όχι συχνή.
- ^ε Σε κλινικές δοκιμές γυροειδούς αλωπεκίας, η συχνότητα εμφάνισης των επιπέδων AST ≥ 3 φορές το ULN ήταν συχνή.
- ^{στ} Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής βασίζεται στις κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας.
- ^ζ Η θυλακίτιδα παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές γυροειδούς αλωπεκίας. Συνήθως εντοπιζόταν στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής που σχετιζόταν με την επανέκκριση τριχών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Στις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, για έως και 52 εβδομάδες, η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας ήταν μεγαλύτερη για τη συνδυαστική θεραπεία μεθοτρεξάτης και μπαρισιτινίμπης (9,3 %) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (6,2 %) ή τη μονοθεραπεία με την μπαρισιτινίμπη (4,4 %). Σε ενοποιημένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ατοπικής δερματίτιδας και γυροειδούς αλωπεκίας, η ναυτία εμφανιζόταν συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας.

Περιστατικά κοιλιακού πόνου ήταν συνήθως ήπια, παροδικά, μη σχετιζόμενα με λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις γαστρεντερικές διαταραχές και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Λοιμώξεις

Σε ενοποιημένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ατοπικής δερματίτιδας και γυροειδούς αλωπεκίας, οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα. Σε μελέτες που συμπεριέλαβαν και τις δύο δόσεις, λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 31,0 %, 25,7 % και 26,7 % των ασθενών στις ομάδες των 4 mg, των 2 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ο συνδυασμός με μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μπαρισιτινίμπης. Η συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα ήταν συχνή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολύ σπάνια στην ατοπική δερματίτιδα και όχι συχνή στη γυροειδή αλωπεκία. Σε κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, υπήρχαν λιγότερες δερματικές λοιμώξεις που απαιτούσαν αντιβιοτική θεραπεία με την μπαρισιτινίμπη παρά με το εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων με την μπαρισιτινίμπη ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας έκθεσης. Το συνολικό ποσοστό επίπτωσης σοβαρών λοιμώξεων στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών ήταν 3,2 ανά 100 ασθενο-έτη στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, 2,1 στην ατοπική δερματίτιδα και 0,8 στη γυροειδή αλωπεκία. Σοβαρή πνευμονία και σοβαρός έρπης ζωστήρας εμφανίστηκαν σπάνια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της δραστηριότητας των ALT και AST στο αίμα αναφέρθηκαν σε μελέτες που επεκτάθηκαν έως την εβδομάδα 16. Οι αυξήσεις στη μέση τιμή των ALT/AST παρέμειναν σταθερές με την πάροδο του χρόνου. Τα περισσότερα περιστατικά αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών ≥ 3 φορές το ULN ήταν ασυμπτωματικά και παροδικά.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός της μπαρισιτινίμπης με δυναμικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μεθοτρεξάτη, είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων.

Αυξήσεις λιπιδαιμικών παραμέτρων

Σε ενοποιημένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ατοπικής δερματίτιδας και γυροειδούς αλωπεκίας, η θεραπεία με μπαρισιτινίμη σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης. Δεν υπήρξε μεταβολή στο λόγο LDL/HDL. Οι αυξήσεις παρατηρήθηκαν στις 12 εβδομάδες και παρέμειναν σταθερές σε υψηλότερη τιμή από εκείνη κατά την έναρξη της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης μακροχρόνιας επέκτασης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η μέση ολική και LDL χοληστερόλη αυξήθηκαν έως και την εβδομάδα 52 σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και γυροειδή αλωπεκία. Σε κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας η θεραπεία με μπαρισιτινίμη σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των τριγλυκεριδίων. Δεν υπήρχε αύξηση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας και γυροειδούς αλωπεκίας.

Οι αυξημένες τιμές της LDL χοληστερόλης υποχώρησαν στα επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνη.

Κρεατινική φωσφοκινάση (CPK)

Η θεραπεία με την μπαρισιτινίμη σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της CPK. Η μέση CPK αυξήθηκε την 4^η εβδομάδα και παρέμεινε σε υψηλότερη τιμή από εκείνη κατά την έναρξη της μελέτης. Σε όλες τις ενδείξεις, τα περισσότερα περιστατικά αυξήσεων της CPK > 5 φορές το ULN ήταν παροδικά και δεν χρειάστηκαν διακοπή της θεραπείας.

Στις κλινικές δοκιμές, δεν υπήρχαν επιβεβαιωμένα περιστατικά ραβδομυόλυσης.

Ουδετεροπενία

Ο μέσος αριθμός των ουδετερόφιλων μειώθηκε στις 4 εβδομάδες και παρέμεινε σταθερός με την πάροδο του χρόνου σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνα κατά την έναρξη της μελέτης. Δεν υπήρξε σαφής σχέση μεταξύ της ουδετεροπενίας και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε σε απάντηση της εμφάνισης ANC < 1 x 10⁹ κύτταρα/l.

Θρομβοκυττάρωση

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις του μέσου αριθμού των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκαν και παρέμειναν σταθερές με την πάροδο του χρόνου σε υψηλότερη τιμή από εκείνη κατά την έναρξη της μελέτης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξ δόσεις έως και 40 mg και πολλαπλές δόσεις έως και 20 mg ημερησίως για 10 ημέρες έχουν χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές, χωρίς περιορισμό δόσης λόγω τοξικότητας. Δεν αναγνωρίστηκε ειδική τοξικότητα. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μίας εφάπαξ δόσης 40 mg σε υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι περισσότερο από 90% της χορηγηθείσας δόσης αναμένεται να αποβληθεί εντός 24 ωρών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, Κωδικός ATC: L04AA37

Μηχανισμός δράσης

Η μπαρισιτινίμη είναι ένας εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας της JAK1 και της JAK2. Σε μεμονωμένες αναλύσεις ενζύμων, η μπαρισιτινίμη ανέστειλε τη δράση των JAK1, JAK2, Τυροσινικής Κινάσης 2 και JAK3 με τις τιμές IC₅₀ να είναι 5,9, 5,7, 53 και > 400 nM, αντίστοιχα.

Οι κινάσες Janus (JAK) είναι ένζυμα μεταγωγής ενδοκυτταρικών σημάτων από τους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας για έναν αριθμό κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων που ενέχονται στην αιμοποίηση, τη φλεγμονή και την ανοσολογική λειτουργία. Εντός της ενδοκυτταρικής οδού σηματοδότησης, οι JAK φωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν τους μεταγωγείς σήματος και τους ενεργοποιητές της μεταγραφής (STATs), οι οποίοι ενεργοποιούν τη γονιδιακή έκφραση εντός του κυττάρου. Η μπαρισιτινίμη διαμορφώνει αυτές τις οδούς σηματοδότησης μέσω της μερικής αναστολής της ενζυματικής δράσης των JAK1 και JAK2, μειώνοντας έτσι τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση των STATs.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αναστολή της επαγόμενης από IL-6 φωσφορυλίωσης των STAT3

Η χορήγηση μπαρισιτινίμης οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της επαγόμενης από IL-6 φωσφορυλίωσης των STAT3 στο ολικό αίμα σε υγιή άτομα, με τη μέγιστη αναστολή να παρατηρείται 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, η οποία επέστρεψε σε επίπεδα κοντά σε εκείνα της έναρξης εντός 24 ωρών.

Ανοσοσφαιρίνες

Οι μέσες τιμές των IgG, IgM και IgA στον ορό μειώθηκαν από τις 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και παρέμειναν σταθερές σε χαμηλότερη τιμή από εκείνη κατά την έναρξη της μελέτης για έως και τουλάχιστον 104 εβδομάδες. Για τους περισσότερους ασθενείς, οι μεταβολές στις ανοσοσφαιρίνες ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς.

Λεμφοκύτταρα

Ο μέσος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων αυξήθηκε από την 1η εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας, επανήλθε στα επίπεδα κατά την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 και στη συνέχεια παρέμεινε σταθερός για έως και τουλάχιστον 104 εβδομάδες. Για τους περισσότερους ασθενείς, οι μεταβολές του αριθμού των λεμφοκυττάρων ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μειώσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στον ορό παρατηρήθηκαν ήδη 1 εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

Κρεατινίνη

Σε κλινικές δοκιμές, η μπαρισιτινίμη προκάλεσε μία μέση αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό κατά 3,8 μmol/l μετά δύο εβδομάδες θεραπείας, ενώ τα επίπεδα αυτά παρέμειναν σταθερά στη συνέχεια. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναστολή της έκκρισης κρεατινίνης από την μπαρισιτινίμη στα νεφρικά σωληνάκια. Κατά συνέπεια, οι εκτιμήσεις του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με βάση την κρεατινίνη ορού μπορεί να είναι ελαφρώς μειωμένες, χωρίς πραγματική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας ή εμφάνιση νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη γυροειδή αλωπεκία, η μέση κρεατινίνη ορού συνέχισε να αυξάνεται μέχρι την εβδομάδα 52. Στην ατοπική δερματίτιδα και τη γυροειδή αλωπεκία, η μπαρισιτινίμη σχετίστηκε με μείωση των επιπέδων κυστατίνης C

(χρησιμοποιείται επίσης για την εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης) την εβδομάδα 4, χωρίς περαιτέρω μειώσεις στη συνέχεια.

In vitro δερματικά μοντέλα

Σε ένα *in-vitro* ανθρώπινο δερματικό μοντέλο στο οποίο χορηγήθηκαν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (δηλ. IL-4, IL-13, IL-31), η μπαριστινίμη μείωσε την έκφραση του pSTAT3 στα επιδερμικά κερατινοκύτταρα και αύξησε την έκφραση της φιλαγγρίνης, μίας πρωτεΐνης που συμμετέχει στη λειτουργία του δερματικού φραγμού και την παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.

Μελέτη εμβολιασμού

Η επίδραση της μπαριστινίμης στη χυμική απάντηση προς μη ζώντα εμβόλια, αξιολογήθηκε σε 106 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπό σταθερή θεραπεία με μπαριστινίμη 2 ή 4 mg, οι οποίοι έλαβαν αδρανοποιημένα εμβόλια έναντι πνευμονιόκοκκου ή τετάνου. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών (n = 94) έλαβαν συγχρόνως μεθοτρεξάτη. Για το σύνολο του πληθυσμού, ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου οδήγησε σε ικανοποιητική IgG ανοσολογική απάντηση σε 68 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) των ασθενών. Σε 43,1 % (95 % CI: 34 %, 52,8 %) των ασθενών, επετεύχθη ικανοποιητική IgG ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό έναντι του τετάνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορηγούμενης άπαξ ημερησίως μπαριστινίμης αξιολογήθηκαν σε 4 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες Φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ACR/EULAR 2010 (Πίνακας 3). Η παρουσία τουλάχιστον 6 ευαίσθητων και 6 οιδηματοδών αρθρώσεων κατά την έναρξη της μελέτης ήταν απαραίτητη. Όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν αυτές τις μελέτες πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να ενταχθούν σε μία μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης για τη συνέχιση της θεραπείας τους για έως και 4 έτη.

Πίνακας 3. Περίληψη κλινικής δοκιμής

Όνομα Μελέτης (Διάρκεια)	Πληθυσμός (Αριθμός)	Σκέλη θεραπείας	Περίληψη βασικών παραμέτρων έκβασης
RA-BEGIN (52 εβδομάδες)	Ασθενείς που δεν είχαν λάβει MTX στο παρελθόν ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Μπαριστινίμη 4 mg QD • Μπαριστινίμη 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 24 • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS) • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και Ύφεση (SDAI)
RA-BEAM (52 εβδομάδες)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Μπαριστινίμη 4 mg QD • Αδαλιμουάμπη 40 mg SC Q2W • Εικονικό φάρμακο <p>Όλοι οι ασθενείς σε θεραπεία υπόβαθρου με MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 12 • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS) • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και Ύφεση (SDAI) • Πρωινή Δυσκαμψία Αρθρώσεων
RA-BUILD (24 εβδομάδες)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Μπαριστινίμη 4 mg QD • Μπαριστινίμη 2 mg QD • Εικονικό φάρμακο <p>Σε θεραπεία υπόβαθρου με cDMARD⁵ εάν κατά την έναρξη της μελέτης υπό σταθερή θεραπεία με cDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 12 • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και Ύφεση (SDAI) • Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS) • Πρωινή Δυσκαμψία Αρθρώσεων

Όνομα Μελέτης (Διάρκεια)	Πληθυσμός (Αριθμός)	Σκέλη θεραπείας	Περίληψη βασικών παραμέτρων έκβασης
RA-BEACON (24 εβδομάδες)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> Μπαριστινίμπη 4 mg QD Μπαριστινίμπη 2 mg QD Εικονικό φάρμακο Σε θεραπεία υπόβαθρου με cDMARD ⁵	<ul style="list-style-type: none"> Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 12 Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και Ύφεση (SDAI)

Συντομογραφίες: QD = άπαξ ημερησίως, Q2W = Κάθε 2 εβδομάδες, SC = Υποδορίως, ACR = Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, SDAI = Απλοποιημένος Δείκτης Ενεργότητας Νόσου, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας - Δείκτης Αναπηρίας, mTSS = τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp

¹ Ασθενείς που είχαν λάβει λιγότερες από 3 δόσεις Μεθοτρεξάτης (MTX), ενώ δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν άλλα συμβατικά ή βιολογικά DMARDs

² Ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX (+/- άλλα cDMARDs), ενώ δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες

³ Ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ≥ 1 cDMARDs, ενώ δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες

⁴ Ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ≥ 1 bDMARDs, συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός αναστολέα TNF

⁵ Τα πιο συχνά συγχρησιμοποιούμενα cDMARDs συμπεριλάμβαναν τη MTX, την υδροξυχλωροκίνη, τη λεφλουνομίδη και τη σουλφασαζίνη

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μπαριστινίμπη 4 mg άπαξ ημερησίως είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη ACR20, ACR50 και ACR70 ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τη MTX ή την αδαλιουμάμπη (Πίνακας 4). Ο χρόνος έως την εμφάνιση αποτελεσματικότητας ήταν σύντομος σε όλες τις παραμέτρους με σημαντικά μεγαλύτερη ανταπόκριση να παρατηρείται ήδη από την εβδομάδα 1. Παρατηρήθηκαν συνεχιζόμενες και διατηρούμενες ανταποκρίσεις, με τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20/50/70 να διατηρούνται για τουλάχιστον 2 έτη, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης μακροχρόνιας επέκτασης.

Η θεραπεία με μπαριστινίμπη 4 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με cDMARDs, οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις σε όλες τις μεμονωμένες συνιστώσες ACR, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών ευαίσθητων και οίδηματώδων αρθρώσεων, των σφαιρικών αξιολογήσεων από τον ασθενή και τον γιατρό, του HAQ-DI, της αξιολόγησης του πόνου και της CRP, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, την MTX ή την αδαλιουμάμπη.

Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε υποομάδες με βάση το συγχρησιμοποιούμενο DMARD που δόθηκε σε συνδυασμό με μπαριστινίμπη.

Ύφεση και χαμηλή ενεργότητα της νόσου

Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με μπαριστινίμπη 4 mg πέτυχαν ύφεση (SDAI $\leq 3,3$ και CDAI $\leq 2,8$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη MTX ή χαμηλή ενεργότητα της νόσου ή ύφεση (DAS28-ESR ή DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ και DAS28-ESR ή DAS28-hsCRP $< 2,6$), κατά τις εβδομάδες 12 και 24 (Πίνακας 4).

Μεγαλύτερα ποσοστά ύφεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 4. Τα ποσοστά ύφεσης και χαμηλής ενεργότητας της νόσου διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 2 έτη.

Πίνακας 4: Ανταπόκριση, ύφεση και σωματική λειτουργικότητα

Μελέτη	RA-BEGIN Ασθενείς που δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν MTX			RA-BEAM Ασθενείς MTX-IR			RA-BUILD Ασθενείς cDMARD-IR			RA-BEACON Ασθενείς TNF-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Εβδ. 12	59%	79%***	77%***	40%	70%***†	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
Εβδ. 24	62%	77%**	78%***	37%	74%***†	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
Εβδ. 52	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
ACR50:												
Εβδ. 12	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
Εβδ. 24	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
Εβδ. 52	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
ACR70:												
Εβδ. 12	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
Εβδ. 24	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
Εβδ. 52	25%	42%***	46%***		37%	31%						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Εβδ. 12	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
Εβδ. 24	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
Εβδ. 52	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
SDAI ≤ 3,3:												
Εβδ. 12	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
Εβδ. 24	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
Εβδ. 52	13%	25%**	30%***		23%	18%						
CDAI ≤ 2,8:												
Εβδ. 12	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
Εβδ. 24	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
Εβδ. 52	16%	25%*	28%**		22%	18%						
Ελάχιστη Κλινικά Σημαντική Διαφορά βάσει του HAQ-DI (μείωση κατά ≥ 0,30 της βαθμολογίας του HAQ-DI):												
Εβδ. 12	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
Εβδ. 24	66%	77%*	74%	37%	67%***†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
Εβδ. 52	53%	65%*	67%**		61%	55%						

Σημείωση: Τα ποσοστά των ανταποκριθέντων σε κάθε χρονικό σημείο βασίζονταν σε εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε θεραπεία (N). Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία ή έλαβαν θεραπεία διάσωσης θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες από εκείνο το χρονικό σημείο και μετά.

Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμπη, BARI = μπαριστινίμπη, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = Εικονικό φάρμακο

* p ≤ 0,05, ** p ≤ 0,01, *** p ≤ 0,001 έναντι του εικονικού φαρμάκου (έναντι της MTX για τη μελέτη RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05, †† p ≤ 0,01, ††† p ≤ 0,001 έναντι της αδαλιμουμάμπης

Ακτινολογική ανταπόκριση

Η επίδραση της μπαριστινίμης στην εξέλιξη των αρθρικών δομικών βλαβών αξιολογήθηκε ακτινολογικά στις μελέτες RA-BEGIN, RA-BEAM και RA-BUILD και εκτιμήθηκε με τη χρήση της τροποποιημένης Συνολικής Βαθμολογίας Sharp (mTSS) και των συνιστωσών της, της βαθμολογίας διάβρωσης και της βαθμολογίας στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος.

Η θεραπεία με μπαριστινίμη 4 mg είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική αναστολή της εξέλιξης των αρθρικών δομικών βλαβών (Πίνακας 5). Οι αναλύσεις των βαθμολογιών διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος συνάδουν με τις συνολικές βαθμολογίες. Το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (μεταβολή της mTSS ≤ 0) ήταν σημαντικά υψηλότερο με την μπαριστινίμη 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τις εβδομάδες 24 και 52.

Πίνακας 5. Ακτινολογικές αλλοιώσεις

Μελέτη	RA-BEGIN Ασθενείς που δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν MTX			RA-BEAM Ασθενείς MTX-IR			RA-BUILD Ασθενείς cDMARD-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης:									
Εβδ. 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Εβδ. 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Αναλογία ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου^b:									
Εβδ. 24	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
Εβδ. 52	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμπη, BARI = μπαριστινίμη, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = Εικονικό φάρμακο

^a Τα δεδομένα για το εικονικό φάρμακο κατά την εβδομάδα 52 προέκυψαν με τη χρήση γραμμικής προβολής

^b Η απουσία εξέλιξης της νόσου ορίστηκε ως μεταβολή ≤ 0 στην mTSS.

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου (έναντι της MTX για τη μελέτη RA-BEGIN)

Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις

Η θεραπεία με την μπαριστινίμη 4 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με cDMARDs, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας (HAQ-DI) και του πόνου (0-100 στην οπτική αναλογική κλίμακα) σε σύγκριση με όλους τους συγκριτικούς παράγοντες (εικονικό φάρμακο, MTX, αδαλιμουμάμπη). Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 1 και στις μελέτες RA-BEGIN και RA-BEAM, διατηρήθηκαν για έως και 52 εβδομάδες.

Στις μελέτες RA-BEAM και RA-BUILD, η θεραπεία με μπαριστινίμη 4 mg οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της μέσης διάρκειας και της βαρύτητας της πρωινής δυσκαμψίας των αρθρώσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την αδαλιμουμάμπη, όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση ηλεκτρονικών ημερολογίων που συμπληρώνονταν καθημερινά από τους ασθενείς.

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την μπαριστινίμη ανέφεραν βελτιώσεις στην αναφερόμενη από τον ασθενή ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε από τη Βαθμολογία Σωματικής Συνιστώσας του Ερωτηματολογίου Υγείας - Σύντομο Έντυπο (36) (SF-36) και την κόπωση, όπως μετρήθηκε από τη Λειτουργική Αξιολόγηση της Θεραπείας Χρόνιας Νόσου - βαθμολογία Κόπωσης (FACIT-F).

Μπαριστινίμη 4 mg έναντι 2 mg

Οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δόσεων των 4 mg και των 2 mg ήταν πιο αξιοσημείωτες στον πληθυσμό bDMARD-IR (RA-BEACON), στον οποίον στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις των συνιστωσών ACR του αριθμού οίδηματώδων αρθρώσεων, του αριθμού ευαίσθητων αρθρώσεων και του ESR καταδείχθηκαν για την μπαριστινίμη 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό

φάρμακο κατά την εβδομάδα 24 αλλά όχι για την παριστινίμπη 2 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, τόσο για τη μελέτη RA-BEACON όσο και για τη μελέτη RA-BUILD, η εμφάνιση αποτελεσματικότητας ήταν ταχύτερη και το μέγεθος της επίδρασης ήταν εν γένει μεγαλύτερο για τις δοσολογικές ομάδες των 4 mg σε σύγκριση με εκείνες των 2 mg.

Σε μία μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης, οι ασθενείς από τις Μελέτες RA-BEAM, RA-BUILD και RA-BEACON που είχαν επιτύχει διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα της νόσου ή ύφεση ($CDAI \leq 10$) μετά από τουλάχιστον 15 μήνες θεραπείας με παριστινίμπη 4 mg άπαξ ημερησίως τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε αναλογία 1:1 με διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν με τη δόση των 4 mg άπαξ ημερησίως ή με μειωμένη δόση 2 mg άπαξ ημερησίως. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασαν διατηρούμενη χαμηλή ενεργότητα της νόσου ή ύφεση με βάση τη βαθμολογία του CDAI:

- Κατά την εβδομάδα 12: 234/251 (93 %) από όσους συνέχιζαν με δόση 4 mg έναντι 207/251 (82 %) αυτών στους οποίους η δόση μειώθηκε σε 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Κατά την εβδομάδα 24: 163/191 (85 %) από όσους συνέχιζαν με δόση 4 mg έναντι 144/189 (76 %) αυτών στους οποίους η δόση μειώθηκε σε 2 mg ($p \leq 0,05$)
- Κατά την εβδομάδα 48: 57/73 (78 %) από όσους συνέχιζαν με δόση 4 mg έναντι 51/86 (59 %) αυτών στους οποίους η δόση μειώθηκε σε 2 mg ($p \leq 0,05$)

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που δεν ήταν πλέον σε κατάσταση χαμηλής ενεργότητας της νόσου ή ύφεσης μετά τη μείωση της δόσης, μπόρεσαν να ανακτήσουν και πάλι τον έλεγχο της νόσου όταν η δόση επανήλθε στα 4 mg.

Ατοπική δερματίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της παριστινίμπης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS) αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης III διάρκειας 16 εβδομάδων (BREEZE-AD1, -AD2 και -AD7). Στις μελέτες εντάχθηκαν 1 568 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η οποία ορίζεται από βαθμολογία ≥ 3 στη Σφαιρική Αξιολόγηση του Ερευνητή (IGA), βαθμολογία ≥ 16 στον Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (EASI) και προσβολή σε (BSA) ≥ 10 % εμβαδού επιφάνειας σώματος. Οι κατάλληλοι για συμμετοχή ασθενείς ήταν άνω των 18 ετών, με προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τοπική φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να λάβουν θεραπεία διάσωσης (η οποία περιλάμβανε τοπική ή συστηματική θεραπεία), οπότε και κρίνονταν πλέον ως μη ανταποκριθέντες. Κατά την ένταξη στη μελέτη BREEZE-AD7, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή και επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν τοπικά αναστολείς καλσινευρίνης. Όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν αυτές τις μελέτες ήταν κατάλληλοι για ένταξη σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (BREEZE AD-3) για έως και 2 έτη συνεχιζόμενης θεραπείας.

Η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III BREEZE-AD4 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της παριστινίμπης σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή για 52 εβδομάδες σε 463 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα με αποτυχία ανταπόκρισης, δυσανεξία ή αντένδειξη σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη από το στόμα.

Χαρακτηριστικά αναφοράς

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 και -AD4), σε όλες τις ομάδες θεραπείας, το 37 % ήταν γυναίκες, το 64 % ήταν Καυκάσιοι, το 31 % ήταν Ασιάτες, το 0,6 % ήταν Μαύροι και η μέση ηλικία ήταν 35,6 έτη. Σε αυτές τις μελέτες, 42 % έως 51 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA=4 (σοβαρή ατοπική δερματίτιδα) και το 54 % έως 79 % των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για την ατοπική δερματίτιδα. Η αρχική μέση βαθμολογία EASI κυμαινόταν από 29,6 έως 33,5, η αρχική μέση εβδομαδιαία βαθμολογία NRS Κνησμού (Itch Numerical Rating Scale) κυμαινόταν από 6,5 έως 7,1, ο αρχικός μέσος DLQI (Dermatology Life Quality Index) κυμαινόταν από 13,6 έως 14,9 και η αρχική μέση βαθμολογία κατάθλιψης και άγχους HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) κυμαινόταν από 10,9 έως 12,1.

Κλινική ανταπόκριση

Μελέτες μονοθεραπείας (BREEZE-AD1, -AD2) και μελέτη συνδυαστικής θεραπείας με TCS (BREEZE-AD7) διάρκειας 16 εβδομάδων

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην μπαρισιτινίμη 4 mg πέτυχαν ανταπόκριση IGA 0 ή 1 (κύριο καταληκτικό σημείο), EASI75 ή βελτίωση ≥ 4 βαθμούς στη βαθμολογία στην NRS Κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 16 (Πίνακας 6). Η εικόνα 1 δείχνει τη μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή του EASI έως την εβδομάδα 16.

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην μπαρισιτινίμη 4 mg πέτυχαν βελτίωση ≥ 4 βαθμούς της βαθμολογίας της NRS Κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (εντός της πρώτης εβδομάδας θεραπείας για τις μελέτες BREEZE-AD1 και BREEZE-AD2, και ήδη από την εβδομάδα 2 για την μελέτη BREEZE-AD7, $p < 0,002$).

Τα αποτελέσματα της θεραπείας στις υποομάδες (σωματικό βάρος, ηλικία, φύλο, φυλή, σοβαρότητα της νόσου και προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικών) συνάδουν με τα αποτελέσματα στον συνολικό πληθυσμό των μελετών.

Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα της μπαρισιτινίμης την εβδομάδα 16 (FAS^a)

Μελέτη	Μονοθεραπεία						Συνδυασμός με TCS		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Ομάδα Θεραπείας	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 ή 1, % ανταποκριθέντων ^{β, γ}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % ανταποκριθέντων ^γ	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
NRS Κνησμού (βελτίωση ≥ 4 βαθμούς), % ανταποκριθέντων ^{γ, δ}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Μπαρισιτινίμη, PBO = Εικονικό φάρμακο

* στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου χωρίς προσαρμογή για πολλαπλότητα, ** στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή για πολλαπλότητα.

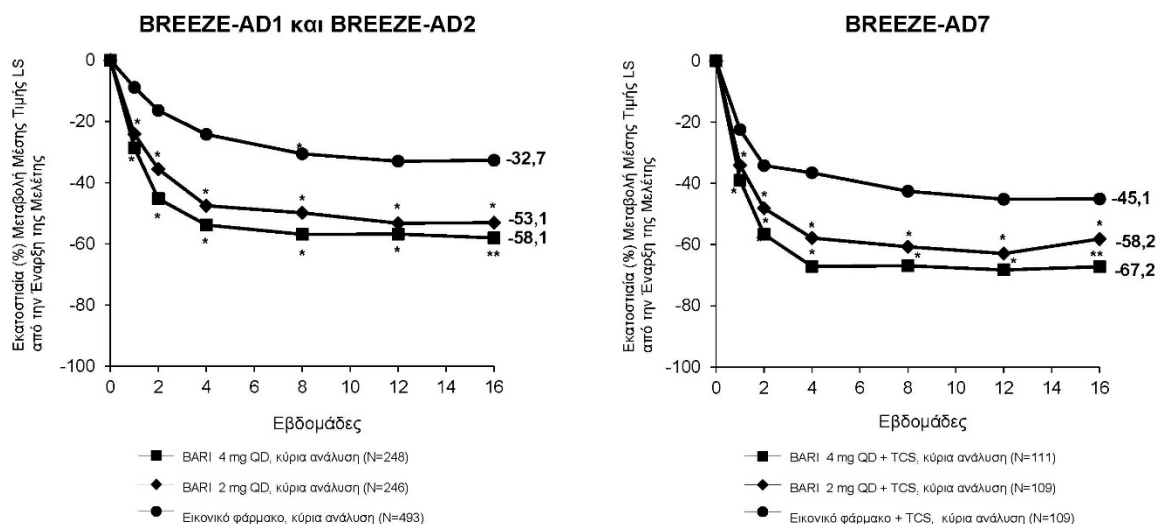
^a Πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS), το οποίο περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς.

^β Ως ανταποκριθείς οριζόταν ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με μείωση ≥ 2 βαθμούς σε κλίμακα IGA 0-4.

^γ Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς: Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

^δ Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα σε ένα υποσύνολο ασθενών που ήταν κατάλληλοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία NRS κνησμού ≥ 4 κατά την έναρξη της μελέτης).

Εικόνα 1. Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή του EASI (FAS)^α



LS = Ελαχίστων τετραγώνων, * στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου χωρίς προσαρμογή για πολλαπλότητα, ** στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή για πολλαπλότητα.

^α Πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS), το οποίο περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά από θεραπεία διάσωσης ή μετά από οριστική διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος θεωρήθηκαν ελλείποντα. Οι μέσες τιμές LS προέρχονται από αναλύσεις Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM).

Διατήρηση της ανταπόκρισης

Για την αξιολόγηση της διατήρησης της ανταπόκρισης, 1 373 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μπαριστινίμη για 16 εβδομάδες στις μελέτες BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) και BREEZE-AD7 (N = 292) ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, τη μελέτη BREEZE-AD3. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για έως και 68 εβδομάδες αθροιστικής θεραπείας για τους ασθενείς από τις μελέτες BREEZE-AD1 και BREEZE-AD2 και έως και 32 εβδομάδες αθροιστικής θεραπείας για τους ασθενείς από τη μελέτη BREEZE-AD7.

Παρατηρήθηκε συνεχιζόμενη ανταπόκριση σε ασθενείς με τουλάχιστον κάποια ανταπόκριση (IGA 0, 1 ή 2) μετά την έναρξη της μπαριστινίμης.

Ποιότητα ζωής/ αναφερθείσες από τους ασθενείς εκβάσεις στην ατοπική δερματίτιδα

Και στις δύο μελέτες μονοθεραπείας (BREEZE-AD1 και BREEZE-AD2), καθώς και στη μελέτη συγχρόνησης με TCS (BREEZE-AD7), η μπαριστινίμη 4 mg βελτίωσε σημαντικά τις αναφερθείσες από τους ασθενείς εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένων της NRS κνησμού, του ύπνου (ADSS), του πόνου του δέρματος (NRS πόνου δέρματος), της ποιότητας ζωής (DLQI) και των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης (HADS), τα οποία δεν διορθώθηκαν για πολλαπλότητα, στις 16 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7. Αποτελέσματα για την ποιότητα ζωής/ τις αναφερθείσες από τους ασθενείς εκβάσεις με τη μονοθεραπεία μπαρισιτινίμης και την μπαρισιτινίμη σε συνδυασμό με TCS την εβδομάδα 16 (FAS)^α

Μελέτη	Μονοθεραπεία						Συνδυασμός με TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Ομάδα θεραπείας	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Θέμα 2 ADSS βελτίωση ≥ 2 βαθμούς, % ανταποκριθέντων ^γ ^δ	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Μεταβολή της βαθμολογίας NRS Πόνου Δέρματος, μέση τιμή (SE) ^β	-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)
Μεταβολή του DLQI, μέση τιμή (SE) ^β	-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)
Μεταβολή της βαθμολογίας HADS, μέση τιμή (SE) ^β	-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 = Μπαρισιτινίμη, PBO = Εικονικό φάρμακο

* στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου χωρίς προσαρμογή για πολλαπλότητα,

** στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή για πολλαπλότητα.

^α Πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS), το οποίο περιλαμβάνει όλους τους τυχαίοποιημένους ασθενείς.

^β Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αντιστοιχούν στη μεταβολή της μέσης τιμής LS από την έναρξη της μελέτης (SE). Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά από θεραπεία διάσωσης ή μετά από οριστική διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος θεωρήθηκαν ελλείποντα. Οι μέσες τιμές LS προέρχονται από αναλύσεις Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM).

^γ Θέμα 2 της ADSS: Αριθμός νυχτερινών αφυπνίσεων λόγω κνησμού

^δ Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς: ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή με ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στο υποσύνολο των ασθενών που είναι κατάλληλοι για αξιολόγηση (ασθενείς με Θέμα 2 ADSS ≥ 2 κατά την έναρξη της μελέτης).

Κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με εμπειρία ή που έχουν αντένδειξη στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη (μελέτη BREEZE-AD4)

Εντάχθηκαν συνολικά 463 ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει αποτυχία ανταπόκρισης (n = 173), δυσανεξία (n = 75) ή αντένδειξη (n = 126) στη χορηγούμενη από το στόμα κυκλοσπορίνη. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν EASI-75 την εβδομάδα 16. Το κύριο τελικό σημείο και ορισμένα από τα πιο σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία την εβδομάδα 16 συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Αποτελεσματικότητα της μπαριστινίμης σε συνδυασμό με TCS^α την εβδομάδα 16 στη μελέτη BREEZE-AD4 (FAS)^β

Μελέτη	BREEZE-AD4		
	PBO ^α	BARI 2 mg ^α	BARI 4 mg ^α
Ομάδα θεραπείας			
N	93	185	92
EASI-75, % ανταποκριθέντων ^γ	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 ή 1, % ανταποκριθέντων ^{γ, ε}	9,7	15,1	21,7*
NRS Κνησμού, (βελτίωση ≥ 4 βαθμούς) % ανταποκριθέντων ^{γ, στ}	8,2	22,9*	38,2**
Μεταβολή της μέσης τιμής DLQI (SE) ^δ	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Μπαριστινίμη, PBO = Εικονικό φάρμακο

* στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου χωρίς προσαρμογή για πολλαπλότητα,

** στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή για πολλαπλότητα.

^α Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν συγχρηγούμενη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή και οι ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν τοπικά αναστολείς καλσινευρίνης.

^β Το πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς.

^γ Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς: Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

^δ Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά από θεραπεία διάσωσης ή μετά από οριστική διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος θεωρήθηκαν ελλείποντα. Οι μέσες τιμές LS προέρχονται από αναλύσεις Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM).

^ε Ως ανταποκριθείς οριζόταν ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με μείωση ≥ 2 βαθμούς σε μία κλίμακα IGA 0-4.

^{στ} Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα σε ένα υποσύνολο ασθενών που ήταν κατάλληλοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία NRS κνησμού ≥ 4 κατά την έναρξη της μελέτης).

Γυροειδής αλωπεκία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορηγούμενης άπαξ ημερησίως μπαριστινίμης αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη προσαρμοστικού σχεδιασμού Φάσης II/III (BRAVE-AA1) και μία μελέτη Φάσης III (BRAVE-AA2). Το μέρος της Φάσης III της μελέτης BRAVE-AA1 και η μελέτη Φάσης III BRAVE-AA2 ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 36 εβδομάδων με φάσεις επέκτασης έως και 200 εβδομάδων. Και στις δύο μελέτες φάσης III, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, 2 mg ή 4 mg μπαριστινίμης σε αναλογία 2:2:3. Οι κατάλληλοι για συμμετοχή ασθενείς ήταν ενήλικες ηλικίας από 18 έως 60 ετών για τους άνδρες ασθενείς και από 18 έως 70 ετών για τις γυναίκες ασθενείς, με τρέχον επεισόδιο σοβαρής γυροειδούς αλωπεκίας (απώλεια μαλλιών σε περισσότερο από 50% του τριχωτού της κεφαλής) για περισσότερους από 6 μήνες. Οι ασθενείς με τρέχον επεισόδιο για περισσότερα από 8 χρόνια δεν ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή, εκτός εάν είχαν παρατηρηθεί επεισόδια επανέκκρισης τριχών στα πάσχοντα σημεία του τριχωτού της κεφαλής τα τελευταία 8 χρόνια. Οι μόνες συγχρηγούμενες θεραπείες για γυροειδή αλωπεκία που επιτρέπονταν ήταν η φιναστερίδη (ή άλλοι αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης), η από του στόματος ή τοπική μινοξιδίνη και το οφθαλμικό διάλυμα βιματοπρόστης για τα βλέφαρα, εάν ήταν σε σταθερή δόση κατά την έναρξη της μελέτης.

Και οι δύο μελέτες εκτίμησαν ως κύριο καταληκτικό σημείο την αναλογία ατόμων που πέτυχαν βαθμολογία SALT (Εργαλείο Σοβαρότητας Αλωπεκίας) ≤ 20 (80 % ή περισσότερο κάλυψη του τριχωτού της κεφαλής) την εβδομάδα 36. Επιπλέον, και οι δύο μελέτες αξιολόγησαν την κλινική εκτίμηση της απώλειας τριχών στα φρύδια και τις βλεφαρίδες με τη χρήση μίας κλίμακας 4 σημείων (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM).

Χαρακτηριστικά αναφοράς

Το τμήμα της Φάσης III της μελέτης BRAVE-AA1 και η μελέτη Φάσης III BRAVE-AA2 συμπεριέλαβαν 1 200 ενήλικες ασθενείς. Σε όλες τις ομάδες θεραπείας, η μέση ηλικία ήταν 37,5 έτη, το 61 % των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση διάρκεια της γυροειδούς αλωπεκίας από την έναρξη της και η μέση διάρκεια τρέχοντος επεισοδίου τριχόπτωσης ήταν 12,2 και 3,9 έτη, αντίστοιχα. Η διάμεση βαθμολογία SALT στις μελέτες ήταν 96 (ισοδυναμεί με 96 % απώλεια μαλλιών στο τριχωτό της κεφαλής), και περίπου 44 % των ασθενών αναφέρθηκαν ως ολική αλωπεκία. Στις μελέτες, 69 % των ασθενών είχαν σημαντική ή πλήρη απώλεια τριχών στα φρύδια κατά την έναρξη της μελέτης και 58 % είχαν σημαντική ή πλήρη απώλεια τριχών στις βλεφαρίδες, όπως μετρήθηκαν με Μετρήσεις ClinRO για βαθμολογίες φρυδιών και βλεφαρίδων 2 ή 3. Περίπου το 90 % των ασθενών είχαν λάβει τουλάχιστον μία θεραπεία για τη γυροειδή αλωπεκία κάποια στιγμή πριν ενταχθούν στις μελέτες, και 50 % τουλάχιστον είχαν λάβει ένα συστηματικό ανοσοκατασταλτικό. Η χρήση εγκεκριμένων συγχορηγούμενων θεραπειών για τη γυροειδή αλωπεκία αναφέρθηκε μόνο από το 4,3 % των ασθενών κατά τη διάρκεια των μελετών.

Κλινική ανταπόκριση

Και στις δύο μελέτες, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στη μπαρισιτινίμη 4 mg άπαξ ημερησίως πέτυχαν SALT \leq 20 την εβδομάδα 36 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ξεκινώντας ήδη από την εβδομάδα 8 στη μελέτη BRAVE-AA1 και την εβδομάδα 12 στη μελέτη BRAVE-AA2. Παρατηρήθηκε σταθερή αποτελεσματικότητα στα περισσότερα από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (Πίνακας 9). Η Εικόνα 2 δείχνει το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν SALT \leq 20 έως την εβδομάδα 36.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας στις υποομάδες (φύλο, ηλικία, σωματικό βάρος, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), φυλή, γεωγραφική περιοχή, σοβαρότητα της νόσου, διάρκεια τρέχοντος επεισοδίου γυροειδούς αλωπεκίας) ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα στον συνολικό πληθυσμό των μελετών την εβδομάδα 36.

Πίνακας 9. Αποτελεσματικότητα της μπαρισιτινίμης ως την εβδομάδα 36 για συγκεντρωτικές μελέτες (Αποτελεσματικότητα Πληθυσμού την εβδομάδα 36^a)

	BRAVE-AA1 (τμήμα φάσης III μίας μελέτης φάσης II/III) και BRAVE-AA2 (μελέτη φάσης III) Συγκεντρωτικά δεδομένα*		
	Εικονικό φάρμακο N=345	Μπαρισιτινίμη 2 mg N=340	Μπαρισιτινίμη 4 mg N=515
SALT \leq 20 την εβδομάδα 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT \leq 20 την εβδομάδα 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
Μέτρηση ClinRO Απώλειας Τριχών στα Φρύδια 0 ή 1 την εβδομάδα 36 με βελτίωση \geq 2 σημείων από την έναρξη της μελέτης ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**

Μέτρηση ClinRO Απώλειας Βλεφαρίδων 0 ή 1 την εβδομάδα 36 με βελτίωση ≥ 2 σημείων από την έναρξη της μελέτης ^β	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Αλλαγή στο Skindex-16 προσαρμοσμένο για το πεδίο συναισθηματικής επιβάρυνσης από τη γυροειδή αλωπεκία, μέση τιμή (SE) ^γ	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Αλλαγή στο Skindex-16 προσαρμοσμένο για το πεδίο λειτουργικότητας σε σχέση με τη γυροειδή αλωπεκία, μέση τιμή (SE) ^γ	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = η έκβαση που αναφέρθηκε από τον κλινικό γιατρό (clinician-reported outcome), SE = τυπικό σφάλμα

^α Αποτελεσματικότητα Πληθυσμού την εβδομάδα 36: Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στο τμήμα Φάσης III της Μελέτης BRAVE-AA1 και στη Μελέτη BRAVE-AA2.

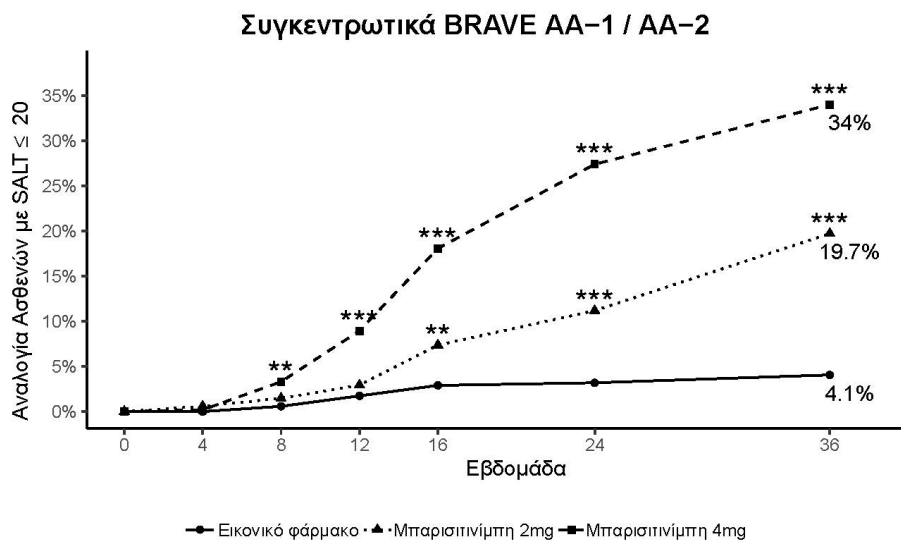
* Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης είναι σύμφωνα με αυτά των μεμονωμένων μελετών.

** Στατιστικά σημαντικό με προσαρμογή για πολλαπλότητα στη γραφική αναπαράσταση του ελέγχου εντός κάθε μεμονωμένης μελέτης.

^β Ασθενείς με βαθμολογία ClinRO Απώλειας Τριχών στα Φρύδια ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης: 236 (Εικονικό φάρμακο), 240 (Μπαριστινίμη 2 mg), 349 (Μπαριστινίμη 4 mg). Ασθενείς με βαθμολογία ClinRO Απώλειας Βλεφαρίδων ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης: 186 (Εικονικό φάρμακο), 200 (Μπαριστινίμη 2 mg), 307 (Μπαριστινίμη 4 mg). Και οι δύο Μετρήσεις ClinRO χρησιμοποιούν μία κλίμακα ανταπόκρισης 4 σημείων με εύρος από 0 που σημαίνει καμία απώλεια τριχών έως 3 που σημαίνει ότι δεν φαίνονται καθόλου φρύδια/βλεφαρίδες.

^γ Το μέγεθος των δειγμάτων για την ανάλυση στο Skindex-16 προσαρμοσμένο για γυροειδή αλωπεκία την Εβδομάδα 36 είναι 256 (Εικονικό φάρμακο), 249 (Μπαριστινίμη 2 mg), 392 (Μπαριστινίμη 4 mg).

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών με SALT ≤ 20 έως την εβδομάδα 36



**τιμή p για την μπαριστινίμητη έναντι του εικονικού φαρμάκου ≤ 0,01

***τιμή p για την μπαριστινίμητη έναντι του εικονικού φαρμάκου ≤ 0,001.

Αποτελεσματικότητα έως την εβδομάδα 52

Το ποσοστό ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με μπαριστινίμητη και πέτυχαν SALT ≤ 20 συνέχισε να αυξάνεται μετά την εβδομάδα 36, φτάνοντας το 39,0 % των ασθενών που λάμβαναν μπαριστινίμητη 4 mg την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα για την αρχική σοβαρότητα της νόσου και τη διάρκεια του επεισοδίου στους υποπληθυσμούς την εβδομάδα 52 ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 36 και με τα αποτελέσματα στον συνολικό πληθυσμό των μελετών.

Υπομελέτη σταδιακής μείωσης της δόσης

Στη μελέτη BRAVE-AA2, οι ασθενείς που είχαν λάβει μπαριστινίμητη 4 mg άπαξ ημερησίως από την αρχική τυχαιοποίηση και πέτυχαν SALT ≤ 20 την εβδομάδα 52 τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου με διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν με τη δόση των 4 mg άπαξ ημερησίως ή με μειωμένη δόση 2 mg άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το 96 % των ασθενών που παρέμειναν στη μπαριστινίμητη των 4 mg και το 74 % των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στην μπαριστινίμητη των 2 mg διατήρησαν την ανταπόκρισή τους την εβδομάδα 76.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την μπαριστινίμητη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη χρόνια ιδιοπαθή αρθρίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα και τη γυροειδή αλωπεκία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση μπαριστινίμητης, μία αναλογική προς τη δόση αύξηση της συστηματικής έκθεσης παρατηρήθηκε εντός του εύρους θεραπευτικής δόσης. Η φαρμακοκινητική της μπαριστινίμητης είναι γραμμική ως προς τον χρόνο.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μπαριστινίμητη απορροφάται ταχέως με διάμεσο t_{max} περίπου 1 ώρας (εύρος 0,5 - 3,0 ώρες) και απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 79% (CV = 3,94%). Η πρόσληψη τροφής οδήγησε σε μειωμένη έκθεση κατά έως και 14%, μείωση της C_{max} κατά έως και

18% και καθυστερημένο t_{max} κατά 0,5 ώρες. Η χορήγηση μαζί με γεύματα δεν σχετίστηκε με κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας έγχυσης ήταν 76 l, υποδεικνύοντας κατανομή της μπαριστινίμης στους ιστούς. Η μπαριστινίμη συνδέεται σε ποσοστό περίπου 50% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της μπαριστινίμης γίνεται μέσω του CYP3A4, με λιγότερο από 10 % της δόσης να ταυτοποιείται ως υποβαλλόμενο σε βιομετασχηματισμό. Ουδείς από τους μεταβολίτες ήταν ποσοτικά προσδιορίσιμος στο πλάσμα. Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακολογίας, η μπαριστινίμη απεκκρινόταν κατά κύριο λόγο ως η αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα (69 %) και τα κόπρανα (15 %), ενώ ταυτοποιήθηκαν μόνο 4 ελάσσονες οξειδωτικοί μεταβολίτες (3 στα ούρα και 1 στα κόπρανα), οι οποίοι αποτελούσαν περίπου το 5 % και το 1 % της δόσης, αντίστοιχα. *In vitro*, η μπαριστινίμη είναι υπόστρωμα για τα CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP και MATE2-K και μπορεί να είναι κλινικά σημαντικός αναστολέας του μεταφορέα OCT1 (βλ. παράγραφο 4.5). Η μπαριστινίμη δεν είναι αναστολέας των μεταφορέων OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 και MATE2-K, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Η νεφρική αποβολή είναι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης της μπαριστινίμης μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργητικής έκκρισης μέσω των OAT3, Pgp, BCRP και MATE2-K. Σε μία μελέτη κλινικής φαρμακολογίας, περίπου 75 % της χορηγηθείσας δόσης αποβλήθηκε στα ούρα, ενώ περίπου 20 % της δόσης αποβλήθηκε στα κόπρανα.

Η μέση φαινομενική κάθαρση (CL/F) και ο χρόνος ημίσειας ζωής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 9,42 l/hr (CV = 34,3 %) και 12,5 ώρες (CV = 27,4 %), αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC σε σταθερή κατάσταση ήταν κατά 1,4 φορές και κατά 2,0 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Η μέση φαινομενική κάθαρση (CL/F) και ο χρόνος ημίσειας ζωής σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα ήταν 11,2 l/hr (CV = 33,0 %) και 12,9 ώρες (CV = 36,0 %), αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα είναι 0,8 φορές οι τιμές που έχουν παρατηρηθεί στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η μέση φαινομενική κάθαρση (CL/F) και ο χρόνος ημίσειας ζωής σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία ήταν 11,0 l/hr (CV = 36,0 %) και 15,8 ώρες (CV = 35,0 %), αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία είναι 0,9 φορές οι τιμές που έχουν παρατηρηθεί στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική λειτουργία βρέθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά την έκθεση στην μπαριστινίμη. Ο μέσος λόγος της AUC σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία προς εκείνη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 1,41 (90 % CI: 1,15-1,74) και 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73), αντίστοιχα. Ο μέσος λόγος της C_{max} σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία προς εκείνη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 1,16 (90 % CI: 0,92-1,45) και 1,46 (90 % CI: 1,17-1,83), αντίστοιχα. Βλ. παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρουσιάστηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μπαριστινίμης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση της μπαριστινίμης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Ηλικία ≥ 65 ετών ή ≥ 75 ετών δεν έχει επίδραση στην έκθεση στην μπαριστινίμη (C_{max} και AUC).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της μπαριστινίμης δεν έχουν ακόμη εδραιωθεί σε έναν παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ενδογενείς παράγοντες

Το σωματικό βάρος, το φύλο, η φυλή και η εθνικότητα δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μπαριστινίμης. Οι μέσες επιδράσεις των ενδογενών παραγόντων στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους (AUC και C_{max}) βρίσκονταν γενικά εντός των ορίων της φαρμακοκινητικής διακύμανσης της μπαριστινίμης μεταξύ των ασθενών. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση αυτούς τους παράγοντες των ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Μειώσεις του αριθμού των λεμφοκυττάρων, των ηωσινόφιλων και των βασεόφιλων, καθώς και ένδεια λεμφοκυττάρων σε όργανα/ιστούς του ανοσοποιητικού συστήματος, παρατηρήθηκαν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους. Ευκαιριακές λοιμώξεις σχετιζόμενες με δεμοδήκωση (ψώρα ζώων) παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε έκθεση κατά περίπου 7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση για τον άνθρωπο. Μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων παρατηρήθηκαν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους σε έκθεση από περίπου 6 έως 36 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση για τον άνθρωπο. Εκφύλιση της επιφυσιακής πλάκας του στέρνου παρατηρήθηκε σε κάποιους σκύλους, με χαμηλή επίπτωση και επίσης σε ζώα-μάρτυρες, αλλά με μία σχέση δόσης-επίδρασης ως προς τη βαρύτητα. Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό το κατά πόσον αυτό είναι κλινικά σχετικό.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας σε αρουραίους και κουνέλια, καταδείχθηκε ότι η μπαριστινίμη μειώνει την ανάπτυξη / το σωματικό βάρος του εμβρύου και προκαλεί σκελετικές δυσμορφίες (σε έκθεση περίπου 10 και 39 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση για τον άνθρωπο, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα έμβρυα σε έκθεση 2 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση για τον άνθρωπο με βάση την AUC.

Σε μία συνδυαστική μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η μπαριστινίμη μείωσε τη συνολική επίδοση κατά το ζευγάρισμα (μειωμένοι δείκτες γονιμότητας και σύλληψης). Στους θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί ωχρών σωματίων και θέσεων εμφύτευσης, αυξημένη απώλεια πριν από την εμφύτευση ή/και ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ενδομήτρια επιβίωση των εμβρύων. Καθώς δεν υπήρχαν επιδράσεις στη σπερματογένεση (όπως αξιολογήθηκε μέσω ιστοπαθολογοανατομικής εξέτασης) ή στα καταληκτικά σημεία για το σπερματικό υγρό/σπέρμα σε αρσενικούς αρουραίους, η μειωμένη συνολική επίδοση ως προς το ζευγάρισμα ήταν πιθανότατα το αποτέλεσμα αυτών των επιδράσεων στα θηλυκά ζώα.

Η μπαριστινίμη ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα αρουραίων κατά τη γαλουχία. Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκαν μειωμένο σωματικό βάρος νεογνών

και μειωμένη μεταγεννητική επιβίωση με έκθεση 4 και 21 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα, της έκθεσης για τον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνες δισκίων

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
νατριούχος κροσκαρμελλόζη
στεατικό μαγνήσιο
μαννιτόλη

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
λεκιθίνη (σόγια) (E322)
μακρογόλη
πολύ (βινυλική αλκοόλη)
τάλκης
διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυχλωροτριφλουοροαιθυλένιο και αλουμίνιο σε κουτιά των 14, 28, 35, 56, 84 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης από πολυβινυλοχλωρίδιο / αλουμίνιο / προσανατολισμένο πολυαμίδιο και αλουμίνιο σε κουτιά των 28 x 1 ή των 84 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Olumiant 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Φεβρουαρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την κυκλοφορία της μαρσιτινίμπης σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την εκάστοτε Εθνική Αρχή.

Οι κύριοι στόχοι του προγράμματος είναι η ενημέρωση των συνταγογράφων γιατρών για τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του προϊόντος και η επισήμανση συγκεκριμένων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που θα λαμβάνονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την μαρσιτινίμπη.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου η μπαριστινίμπη διατίθεται εμπορικά, θα παρέχεται σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν την μπαριστινίμπη το εκπαιδευτικό υλικό για γιατρούς, το οποίο θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
- Το Φύλλο Οδηγιών, συμπεριλαμβανομένης της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενή
- Τον οδηγό συμβουλευτικής υποστήριξης ασθενών, για επαγγελματίες υγείας
- Επιπλέον Κάρτες Προειδοποίησης Ασθενών

Ο οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας θα περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Η μπαριστινίμπη αυξάνει τον πιθανό κίνδυνο λοιμώξεων. Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα, εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη.
- Η χρήση της μπαριστινίμπης θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης έρπη ζωστήρα ή οποιασδήποτε άλλης λοίμωξης η οποία δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία, έως ότου υποχωρήσει το συμβάν. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εμβολιάζονται με ζώντες εξασθενημένους ιούς λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπαριστινίμπη.
- Οι συνταγογράφοι γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν τους ασθενείς για ιογενή ηπατίτιδα, πριν την έναρξη της θεραπείας με μπαριστινίμπη. Θα πρέπει επίσης να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενεργούς φυματίωσης.
- Η χρήση της μπαριστινίμπης σχετίζεται με υπερλιπιδαιμία. Οι συνταγογράφοι γιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τις λιπιδαιμικές παραμέτρους του ασθενή και να αντιμετωπίσουν την υπερλιπιδαιμία, εάν εμφανιστεί.
- Περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν μπαριστινίμπη. Η μπαριστινίμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για DVT/PE. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα DVT/PE.
- Η μπαριστινίμπη δεν ενδείκνυται κατά την κύηση, καθώς προκλινικά δεδομένα κατέδειξαν μειωμένη εμβρυική ανάπτυξη και δυσπλασίες. Οι γιατροί θα πρέπει να συστήνουν στις γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μία εβδομάδα μετά τη λήξη της θεραπείας. Εάν υπάρχει ενδεχόμενο προγραμματισμένης εγκυμοσύνης, η μπαριστινίμπη θα πρέπει να διακοπεί.
- Ο σκοπός και η χρήση της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενή.

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενή θα περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα:

- Η μπαριστινίμπη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και αναζωπύρωσης ιών.
- Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων γενικών συμπτωμάτων και πιο συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα φυματίωσης και έρπη ζωστήρα και προειδοποίηση προς τους ασθενείς για άμεση αναζήτηση ιατρικής φροντίδας εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης.
- Η μπαριστινίμπη δεν θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης και οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώσουν τον γιατρό τους εάν μείνουν (ή επιθυμούν να μείνουν) έγκυος.
- Ο ασθενής ενδέχεται να χρήζει ελέγχου σχετικά με τη χοληστερόλη του, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Η μπαριστινίμπη μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό ενός θρόμβου αίματος στο κάτω άκρο, ο οποίος μπορεί να μετακινηθεί προς τους πνεύμονες. Παρέχεται μία περιγραφή των σημείων και των συμπτωμάτων, μαζί με μία προειδοποίηση για τους ασθενείς ότι θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά της ύπαρξης ενός θρόμβου αίματος.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου γιατρού.
- Ο ασθενής θα πρέπει να φέρει πάντα την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενή μαζί του και να την επιδεικνύει σε άλλους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη θεραπεία του.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 2 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olumiant 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπαρισιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg μπαρισιτινίμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
35 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση από του στόματος
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Θα συμπεριληφθεί κωδικός QR + www.olumiant.eu

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1170/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/003 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/004 (35 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/005 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/006 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/007 (84 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/008 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 2 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olumiant 2 mg δισκία
μπαριστινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΙΑΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 2 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olumiant 2 mg δισκία
μπαρσιτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 4 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olumiant 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπαρισιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg μπαρισιτινίμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
35 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση από του στόματος
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Θα συμπεριληφθεί κωδικός QR + www.olumiant.eu

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1170/009 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/010 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/012 (35 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/013 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/014 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/16/1170/016 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 4 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olumiant 4 mg δισκία
μπαρσιτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΙΑΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 4 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olumiant 4 mg δισκία
μπαρσιτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Olumiant 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Olumiant 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

μπαριστινίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Olumiant και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Olumiant
3. Πώς να πάρετε το Olumiant
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Olumiant
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Olumiant και ποια είναι η χρήση του

Το Olumiant περιέχει τη δραστική ουσία μπαριστινίνη. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς των κινασών Janus, τα οποία βοηθούν στη μείωση της φλεγμονής.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Olumiant χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, μία φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων, εάν η προηγούμενη θεραπεία δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν ανεκτή. Το Olumiant μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με κάποια άλλα φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη.

Το Olumiant δρα μειώνοντας τη δράση ενζύμων στον οργανισμό που ονομάζονται «κινάσες Janus», τα οποία ενέχονται στη φλεγμονή. Μειώνοντας τη δράση αυτών των ενζύμων, το Olumiant συμβάλλει στη μείωση του πόνου, της δυσκαμψίας και του οιδήματος στις αρθρώσεις σας, στη μείωση της κούρασης, ενώ συμβάλλει και στην επιβράδυνση της βλάβης στα οστά και τους χόνδρους στις αρθρώσεις. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να σας βοηθήσουν να διεκπεραιώνετε τις κανονικές καθημερινές δραστηριότητές σας και έτσι βελτιώνουν τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ατοπική δερματίτιδα

Το Olumiant χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, γνωστή επίσης και ως ατοπικό έκζεμα. Το Olumiant μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με φάρμακα για το έκζεμα που εφαρμόζονται στο δέρμα ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του.

Το Olumiant δρα μειώνοντας τη δράση ενός ενζύμου στον οργανισμό που ονομάζεται «κινάση Janus», το οποίο ενέχεται στη φλεγμονή. Μειώνοντας τη δράση αυτού του ενζύμου, το Olumiant βοηθά στη βελτίωση της κατάστασης του δέρματός σας και τη μείωση του κνησμού. Επιπροσθέτως, το Olumiant βοηθά στη βελτίωση της διαταραχής του ύπνου (λόγω κνησμού) και της συνολικής ποιότητας ζωής. Το Olumiant έχει επίσης καταδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα του πόνου του δέρματος, του άγχους και της κατάθλιψης που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα.

Γυροειδής αλωπεκία

Το Olumiant χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή γυροειδή αλωπεκία, ένα αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη, μη ουλωτική τριχόπτωση στο τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, και ενίοτε σε άλλες περιοχές του σώματος, η οποία μπορεί να είναι υποτροπιάζουσα και προοδευτική.

Το Olumiant δρα μειώνοντας τη δραστηριότητα ενός ενζύμου στον οργανισμό που ονομάζεται «κινάση Janus», το οποίο εμπλέκεται στη φλεγμονή. Μειώνοντας τη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου, το Olumiant βοηθά στην επανέκκριση των τριχών στο τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, και άλλες περιοχές του σώματος που έχουν επηρεαστεί από το νόσημα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Olumiant

Μην πάρετε το Olumiant

- εάν έχετε αλλεργία στην παριστινίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Olumiant εάν:

- έχετε κάποια λοίμωξη, ή εάν προσβάλλεστε συχνά από λοιμώξεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πηλιδία, αίσθημα μεγαλύτερης κόπωσης από τη συνηθισμένη ή οδοντιατρικά προβλήματα, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία λοίμωξης. Το Olumiant μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις και μπορεί να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει τις πιθανότητες να προσβληθείτε από μία νέα λοίμωξη
- έχετε, ή είχατε στο παρελθόν, φυματίωση. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις για να ελεγχθεί το κατά πόσον έχετε φυματίωση πριν σας χορηγηθεί το Olumiant. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε επίμονο βήχα, πυρετό, νυχτερινές εφιδρώσεις και απώλεια σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Olumiant, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία φυματίωσης
- είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (έρπητς ζωστήρας), επειδή το Olumiant μπορεί να επιτρέψει την επανεμφάνισή του. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Olumiant, καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης από τον ιό του έρπητα ζωστήρα
- έχετε, ή είχατε στο παρελθόν, ηπατίτιδα Β ή C
- πρόκειται να κάνετε κάποιο εμβόλιο. Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (από ζώντες ιούς) για όσο διάστημα παίρνετε το Olumiant
- έχετε καρκίνο, επειδή ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν εξακολουθείτε να είστε σε θέση να πάρετε το Olumiant
- έχετε ανεπαρκή ηπατική λειτουργία
- είχατε προηγούμενα θρόμβους στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει θρόμβωση) ή στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή). Ενημερώστε το γιατρό σας ένα παρουσιάσετε πόνο και οίδημα στο πόδι, πόνο στο στήθος ή δύσπνοια, καθώς αυτά ενδέχεται να είναι σημεία θρόμβων στις φλέβες σας.
- είχατε στο παρελθόν εκκολπωματίτιδα (μια μορφή φλεγμονής του παχέος εντέρου) ή έλκη στο στομάχι ή το έντερο (βλ.παράγραφο 4)

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να ενημερώσετε γιατρό άμεσα:

- αίσθηση σύσφιξης του θώρακα
- συριγμός
- έντονη ζάλη ή ελαφριά κεφαλαλγία
- οίδημα των χειλέων, γλώσσας ή λάρυγγος

- κνίδωση (κνησμός ή δερματικό εξάνθημα)
- έντονος πόνος στην κοιλιά, ιδιαίτερα εάν συνοδεύεται με πυρετό, ναυτία και εμετό.

Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε αιματολογικές εξετάσεις πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Olumiant, ή ενώ το παίρνετε, για να ελεγχθεί το κατά πόσον έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία ή λεμφοπενία), υψηλά επίπεδα λιπιδαιμικών παραμέτρων (χοληστερόλη) ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η θεραπεία με το Olumiant δεν σας προκαλεί προβλήματα.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Olumiant

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Olumiant εάν παίρνετε άλλο φάρμακο όπως:

- προβενεσίδη (για την ουρική αρθρίτιδα), καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του Olumiant στο αίμα σας. Εάν παίρνετε προβενεσίδη, η συνιστώμενη δόση του Olumiant είναι 2 mg μία φορά την ημέρα
- κάποιο ενέσιμο αντιρευματικό φάρμακο
- ενέσιμα φάρμακα που προκαλούν καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των αποκαλούμενων ως στοχευμένων βιολογικών θεραπειών (αντισώματα)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής ανταπόκρισης του οργανισμού σας, όπως η αζαθειοπρίνη, το τακρόλιμους ή η κυκλοσπορίνη
- άλλα φάρμακα που ανήκουν στην ομάδα των αναστολέων των κινασών Janus
- φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο για εκκολπωματίτιδα, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών παθήσεων των μυών ή των αρθρώσεων) και/ή οπιοειδή (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση έντονου πόνου) και/ή κορτικοστεροειδή (συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων) (βλ. παράγραφο 4).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Olumiant και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με το Olumiant. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος, καθώς το Olumiant δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Olumiant για όσο διάστημα θηλάζετε, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό περνά στο μητρικό γάλα. Μαζί με τον γιατρό σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα θηλάσετε ή εάν θα πάρετε το Olumiant. Δεν θα πρέπει να κάνετε και τα δύο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Olumiant δεν έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Olumiant περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Olumiant

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από έναν γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της πάθησής σας. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία

Η συνιστώμενη δόση είναι 4 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει μία χαμηλότερη δόση 2 mg μία φορά την ημέρα, ιδιαίτερα εάν είστε άνω των 75 ετών ή εάν διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Εάν το φάρμακο δρα αποτελεσματικά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι η δόση μπορεί να μειωθεί.

Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, η συνιστώμενη δόση του Olumiant είναι 2 mg μία φορά την ημέρα.

Το Olumiant προορίζεται για χρήση από το στόμα. Θα πρέπει να καταπίνετε το δισκίο μαζί με ένα ποτήρι νερό.

Μπορείτε να παίρνετε τα δισκία με ή χωρίς τροφή. Για να θυμάστε πιο εύκολα να παίρνετε το Olumiant, ίσως σας βοηθήσει να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Olumiant από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Olumiant από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Μπορεί να εμφανίσετε κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Olumiant

- Εάν παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε αυτή τη δόση μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε τη δόση σας για μία ολόκληρη ημέρα, απλώς αγνοήστε τη δόση που παραλείψατε και πάρτε μία δόση, ως συνήθως, την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Olumiant

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Olumiant εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Λοίμωξη όπως ο έρπης ζωστήρας και πνευμονία, η οποία μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα: Ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα, τα οποία μπορεί να είναι σημεία:

- ερπητικής λοίμωξης (έρπης ζωστήρας): επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες και πυρετό (παρατηρήθηκε πολύ σπάνια στην ατοπική δερματίτιδα και όχι συχνά στη γυροειδή αλωπεκία)
- πνευμονίας: επίμονος βήχας, πυρετός, δύσπνοια και κόπωση (στην ατοπική δερματίτιδα και στη γυροειδή αλωπεκία η συχνότητα ήταν σπάνια)

Η συχνότητα της σοβαρής πνευμονίας και του σοβαρού έρπητα ζωστήρα ήταν σπάνια.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του λαιμού και της μύτης
- υψηλά επίπεδα λιπιδαιμικών παραμέτρων (χοληστερόλη), τα οποία εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ερπητικές βλάβες (απλός έρπης)
- λοίμωξη που προκαλεί στομαχική αδιαθεσία ή διάρροια (γαστρεντερίτιδα)
- ουρολοίμωξη
- υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα που σχετίζονται με την πήξη του αίματος), ο οποίος εμφανίζεται στις αιματολογικές εξετάσεις (παρατηρήθηκε όχι συχνά στην ατοπική δερματίτιδα και στη γυροειδή αλωπεκία)
- κεφαλαλγία
- αίσθημα στομαχικής αδιαθεσίας (ναυτία, παρατηρήθηκε όχι συχνά στην ατοπική δερματίτιδα)
- πόνος στο στομάχι (παρατηρήθηκε όχι συχνά στην γυροειδή αλωπεκία)
- υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, τα οποία εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις (παρατηρήθηκε όχι συχνά στην ατοπική δερματίτιδα)
- εξάνθημα
- ακμή (παρατηρήθηκε όχι συχνά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα)
- αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται κρεατινική κινάση, η οποία εμφανίζεται στις αιματολογικές εξετάσεις (παρατηρήθηκε όχι συχνά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα)
- φλεγμονή (οίδημα) των τριχοθυλακίων, ιδιαιτέρως στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής που σχετίζεται με την επανέκκριση τριχών (παρατηρήθηκε στη γυροειδή αλωπεκία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα), ο οποίος εμφανίζεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων αίματος (τριγλυκερίδια), τα οποία εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις
- υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, τα οποία εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις (παρατηρήθηκε συχνά στη γυροειδή αλωπεκία)
- αύξηση σωματικού βάρους
- οίδημα του προσώπου
- κνίδωση
- θρόμβοι αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων
- θρόμβος αίματος στις φλέβες των κάτω άκρων ή της πυέλου, που ονομάζεται εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT)
- εκκολπωματίτιδα (επώδυνη φλεγμονή μικρών θυλάκων στα τοιχώματα του εντέρου)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Olumiant

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλης και στο κουτί μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Olumiant

- Η δραστική ουσία είναι η μπαριστινίμη. Κάθε δισκίο περιέχει 2 ή 4 χιλιοστόγραμμα μπαριστινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη (βλέπε παράγραφο 2 «Το Olumiant περιέχει νάτριο»), στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172), λεκιθίνη (σόγια) (E322), μακρογόλη, πολύ (βινυλική αλκοόλη), τάλκης και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

Εμφάνιση του Olumiant και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Olumiant 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού ροζ χρώματος, 9 x 7,5 mm επιμήκη, με χαραγμένες τις ενδείξεις "Lilly" στη μία πλευρά και "2" στην άλλη.

Τα Olumiant 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ χρώματος, 8,5 mm στρογγυλά, με χαραγμένες τις ενδείξεις "Lilly" στη μία πλευρά και "4" στην άλλη.

Τα δισκία έχουν στρογγυλεμένες άκρες και κοίλες πλευρές για να μπορείτε να τα πιάσετε πιο εύκολα.

Τα δισκία Olumiant 2 mg και 4 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών (blister) των 14, 28, 35, 56, 84 και 98 δισκίων σε ημερολογιακές κυψέλες και των 28 x 1 και 84 x 1 δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Ολλανδία.

Παρασκευαστής: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Ισπανία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 Нидерланд" 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 Pārštāvniecība 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Θα συμπεριληφθεί κωδικός QR + www.olumiant.eu

Παρακαλείστε να αφαιρέσετε αυτό το τμήμα του φύλλου οδηγιών χρήσης και να το έχετε μαζί σας.

Πληροφορίες για τους Ασθενείς σχετικά με το OLUMIANT (μπαρισιτινίμπη)

Το έγγραφο αυτό περιέχει σημαντικές πληροφορίες που θα πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Olumiant.

Να έχετε αυτή την πληροφορία μαζί σας και να την επιδεικνύετε σε άλλους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην ιατρική φροντίδα ή θεραπεία σας.

Το όνομά σας:

Όνομα του γιατρού (που συνταγογράφησε το Olumiant):

Τηλέφωνο επικοινωνίας γιατρού:

Κύηση:

- Μην πάρετε το Olumiant εάν είστε ή έχετε υποψία ότι είστε έγκυος
- Χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για όσο διάστημα λαμβάνετε το Olumiant (και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας)
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος (ή εάν επιθυμείτε να μείνετε έγκυος).

Λοιμώξεις:

Το Olumiant ενδέχεται να επιδεινώσει υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από νέα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα επανενεργοποίησης ιών. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως:

- Πυρετό, πηγάς, αίσθημα κούρασης περισσότερο από συνήθως ή οδοντιατρικά προβλήματα.
- Βήχα που δεν υποχωρεί, νυχτερινές εφιδρώσεις και απώλεια σωματικού βάρους. Μπορεί να είναι συμπτώματα φυματίωσης (μολυσματική νόσος των πνευμόνων).
- Επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες. Μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης του έρπητα ζωστήρα.

Λιπίδια αίματος:

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, όπως της χοληστερόλης, ενώ λαμβάνετε το Olumiant.

Θρόμβοι αίματος:

Το Olumiant μπορεί να προκαλέσει μία κατάσταση, όπου θρόμβος αίματος σχηματίζεται σε ένα από τα κάτω άκρα σας και μπορεί να μετακινηθεί προς τους πνεύμονές σας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Οίδημα (πρήξιμο) ή πόνο σε ένα από τα κάτω άκρα
- Θερμότητα ή ερυθρότητα σε ένα από τα κάτω άκρα

	<ul style="list-style-type: none">• Μη αναμενόμενη δύσπνοια• Γρήγορη αναπνοή• Πόνο στον θώρακα
--	--