

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 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 9,0 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

Το Olumiant 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 αντιρρευματικά φάρμακα (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs). Το Olumiant 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

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

### **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 το Olumiant.

#### Δοσολογία

##### *Ρευματοειδής Αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση του Olumiant 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 υποτροπιάζουσών 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 του Olumiant 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 υποτροπιάζουσών 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).

Το Olumiant μπορεί να χρησιμοποιείται με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή. Η αποτελεσματικότητα του Olumiant 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.

##### *Εναρξη 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  $1 \times 10^9$  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).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

### *Συγχορήγηση 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 ισχυρό ανασταλτικό δυναμικό, όπως η προβενεσίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Ηλικιωμένοι*

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

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση

Το Olumiant 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.

Εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Λοιμώξεις

Η θεραπεία με την μπαρισιτινίμη 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, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν, ο συνδυασμός με μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μπαρισιτινίμης.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη θεραπεία με το Olumiant 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 το Olumiant θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία. Η επανέναρξη της θεραπείας με το Olumiant 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 με το Olumiant. Το Olumiant δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση. Το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-φυματικής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται πριν την έναρξη χορήγησης του Olumiant σε ασθενείς με μη αντιμετωπισθείσα λανθάνουσα φυματίωση.

#### Αιματολογικές ανωμαλίες

Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC)  $< 1 \times 10^9$  κύτταρα/l και Απόλυτος Αριθμός Λεμφοκυττάρων (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l αναφέρθηκαν σε λιγότερους από το 1 % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Αιμοσφαιρίνη  $< 8$  g/dl αναφέρθηκε σε λιγότερο από 1 % των ασθενών στις κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά, ή θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, σε ασθενείς με παρατηρηθείσες τιμές ANC < 1 x 10<sup>9</sup> κύτταρα/l, ALC < 0,5 x 10<sup>9</sup> 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 DMARDs. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει έρπητα ζωστήρα, η θεραπεία με το Olumiant 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 το Olumiant. 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 μαρσιτινίμη. Η χρήση ζώντων, εξασθενημένων εμβολίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή αμέσως πριν από τη θεραπεία με το Olumiant δεν συνιστάται. Πριν την έναρξη του Olumiant, 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 μαρσιτινίμη σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξημένες τιμές της 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 με το Olumiant και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία. Η επίδραση αυτών των αυξημένων λιπιδαιμικών παραμέτρων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί.

### Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις ως προς την δραστηριότητα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) του αίματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μαρσιτινίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Αυξήσεις της ALT και της AST σε ≥ 5 και ≥ 10 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN), αναφέρθηκαν σε λιγότερο από 1 % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Στις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν, ο συνδυασμός με μεθοτρεξάτη οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυξημένων τιμών των ηπατικών τρανσαμινασών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μαρσιτινίμης (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 χορήγηση του Olumiant 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

Επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (deep venous thrombosis, DVT) και πνευμονικής εμβολής (pulmonary embolism, PE), έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν μπαρισιτινίμη. Το Olumiant 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 με Olumiant, 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 ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες ή άλλους αναστολείς κινάσων Janus (JAK) δεν συνιστάται, καθώς ο κίνδυνος αθροιστικής ανοσοκαταστολής δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα δεδομένα που αφορούν στη χρήση μπαρισιτινίμης 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, 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 στο φάρμακο που σχετίζονται με την χορήγηση μπαρισιτινίμης. Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η μπαρισιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

### Εκκολπωματίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά εκκολπωματίτιδας και γαστρεντερικής διάτρησης σε κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η μπαρισιτινίμη 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 πρόωμη 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

#### *Ανοσοκατασταλικά 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 της μπαρισιτινίμης. Η ύπαρξη κινδύνου σωρευτικής ανοσοκαταστολής δεν μπορεί να αποκλειστεί. Στην ατοπική δερματίτιδα, 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<sub>(0-∞)</sub> χωρίς μεταβολή στον t<sub>max</sub> ή τη C<sub>max</sub> 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 τριφλουνομίδη 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 τριφλουνομίδης 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 μπαριστινίμη.

#### *Ένζυμα κυτοχρώματος P450*

*In vitro*, η μπαριστινίμη 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 μπαριστινίμης με κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A) δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μπαριστινίμης. Η συγχορήγηση της μπαριστινίμης με φλουконаζόλη (μέτριος αναστολέας των CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ή ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A) δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή της έκθεσης στην μπαριστινίμη.

#### *Παράγοντες τροποποίησης του γαστρικού pH*

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

#### Ενδεχόμενο επίδρασης της μπαριστινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

#### *Μεταφορείς*

*In vitro*, η μπαριστινίμη 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 μπαριστινίμη 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 συγχορήγηση της μπαριστινίμης με διγοξίνη (υπόστρωμα της Pgp) ή μεθοτρεξάτη (υπόστρωμα διάφορων μεταφορέων).

#### *Ένζυμα κυτοχρώματος P450*

Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, η συγχορήγηση της μπαριστινίμης 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 πρόιμη ανάπτυξη του εμβρύου. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της μπαριστινίμης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η μπαριστινίμη ήταν τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια. Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η μπαριστινίμη μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στην οστική ανάπτυξη *in utero* σε υψηλότερες δοσολογίες.

Το Olumiant 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 το Olumiant, οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

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



Η ύπαρξη κινδύνου για τα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Olumiant 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 με το Olumiant, 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 μπαρισιτινίμη 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 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (adverse drug reactions, ADRs) που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών που λάμβαναν το Olumiant ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατικά συνθετικά DMARDs ήταν η αυξημένη LDL χοληστερόλη (33,6%), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (14,7%) και η κεφαλαλγία (3,8%). Οι λοιμώξεις που αναφέρθηκαν κατά τη θεραπεία με το Olumiant περιλάμβαναν τον έρπητα ζωστήρα (1,4 %).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (ADRs) που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών που λάμβαναν το Olumiant ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, εκτός από την αυξημένη LDL-χοληστερόλη (13,2 %) και απλό έρπητα (6,1 %). Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μπαρισιτινίμη στις κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, η συχνότητα λοίμωξης από τον ιό του έρπητα ζωστήρα ήταν πολύ σπάνια.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

##### *Ρευματοειδής Αρθρίτιδα*

Συνολικά 3.770 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με το Olumiant σε κλινικές μελέτες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αντιπροσωπεύοντας 10.127 ασθενο-έτη έκθεσης. Από αυτούς, 2.960 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εκτέθηκαν στο Olumiant για τουλάχιστον ένα έτος.

Επτά ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ομαδοποιήθηκαν (1.142 ασθενείς που λάμβαναν 4 mg άπαξ ημερησίως και 1.215 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο) για την αξιολόγηση της ασφάλειας του Olumiant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για έως και 16 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

##### *Ατοπική Δερματίτιδα*

Συνολικά 2.531 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Olumiant σε κλινικές μελέτες ατοπικής δερματίτιδας, αντιπροσωπεύοντας συνολικά 2.247 ασθενο-έτη έκθεσης. Από αυτούς, 1.106 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα εκτέθηκαν στο Olumiant για τουλάχιστον ένα έτος.

Πέντε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενοποιήθηκαν (489 ασθενείς που λάμβαναν δόση 4 mg άπαξ ημερησίως και 743 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο) για την αξιολόγηση της ασφάλειας του Olumiant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για έως και 16 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες Ενέργειες

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 ενδείξεις τόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας όσο και της ατοπικής δερματίτιδας, εκτός εάν αναφέρεται κάτι διαφορετικό. Όπου παρατηρούνται αξιοσημείωτες διαφορές στη συχνότητα μόνο σε μία ένδειξη, αυτές παρουσιάζονται στις υποσημειώσεις κάτω από τον πίνακα..

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Έρπης ζωστήρας <sup>β</sup> Απλός έρπης Γαστρεντερίτιδα Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος Πνευμονία <sup>δ</sup>	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοκυττάρωση $> 600 \times 10^9$ κύτταρα/l <sup>α, δ</sup>	Ουδετεροπενία $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/l <sup>α</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία <sup>α</sup>		Υπερτριγλυκεριδαιμία <sup>α</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία <sup>δ</sup> Κοιλιακό Άλγος	Εκκολπωματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένα επίπεδα ALT $\geq 3$ φορές το ULN <sup>α, δ</sup>	Αυξημένα επίπεδα AST $\geq 3$ φορές το ULN <sup>α</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Ακμή <sup>γ</sup>	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού			Οίδημα του προσώπου, Κνίδωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονική εμβολή
Αγγειακές διαταραχές			Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης $> 5$ φορές το ULN <sup>α, γ</sup>	Αυξημένο σωματικό βάρος

<sup>α</sup> Περιλαμβάνει μεταβολές που ανιχνεύθηκαν κατά τη διάρκεια της εργαστηριακής παρακολούθησης (βλ. κείμενο πιο κάτω).

<sup>β</sup> Η συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα βασίζεται στις κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

<sup>γ</sup> Η συχνότητα εμφάνισης ακμής και αυξημένης κρεατινοφωσφοκινάσης σε επίπεδα  $> 5$  φορές το ULN βασίζεται στις ενοποιημένες κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας. Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μπαρισιτινίμη στις κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η εμφάνιση αυτών των συμβάντων ήταν όχι συχνή.

<sup>δ</sup> Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας, θρομβοκυττάρωσης  $>600 \times 10^9$  κύτταρα/l, ναυτίας και επιπέδων ALT  $\geq 3$  φορές το ULN βασίζεται στις ενοποιημένες κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας. Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μπαριστινίμη στις κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, η συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβάντων ήταν όχι συχνή.

### 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 Olumiant (9,3 %) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη (6,2 %) ή τη μονοθεραπεία με Olumiant (4,4 %). Ναυτία εμφανιζόταν συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες ατοπικής δερματίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας με το Olumiant ήταν 0,8 %.

Στις ελεγχόμενες μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, κοιλιακό άλγος εμφανίστηκε στο 2,1 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 4 mg και το 1,4 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης κοιλιακού άλγους στις κλινικές μελέτες ατοπικής δερματίτιδας ήταν παρόμοια. Τα περιστατικά ήταν συνήθως ήπια, παροδικά, μη σχετιζόμενα με λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις γαστρεντερικές διαταραχές και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

#### *Λοιμώξεις*

##### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Σε ελεγχόμενες μελέτες, για έως και 16 εβδομάδες, το ποσοστό επίπτωσης όλων των λοιμώξεων (ποσοστό των ασθενών με  $\geq 1$  συμβάν ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης) ήταν 101 με το Olumiant σε σύγκριση με 83, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Σε μελέτες στις οποίες είχαν συμπεριληφθεί και οι δύο δόσεις, λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 31,9 %, 28,8 % και 24,1 % των ασθενών έως και τις 16 εβδομάδες στις ομάδες των 4 mg, των 2 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Τα ποσοστά αναφοράς για το Olumiant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις σχετιζόμενες με λοιμώξεις ADRs ήταν: Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (14,7% έναντι 11,7%), λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (3,4% έναντι 2,7%), γαστρεντερίτιδα (1,6% έναντι 0,8%), απλός έρπης (1,8% έναντι 0,7%) και έρπης ζωστήρας (1,4% έναντι 0,4%). Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, για έως και 52 εβδομάδες, η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερη για τη συνδυαστική θεραπεία μεθοτρεξάτης και Olumiant (26,0%) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης (22,9%) ή τη μονοθεραπεία με Olumiant (22,0%). Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με το Olumiant (1,1%) ήταν παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου (1,2%). Για το Olumiant, οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις ήταν ο έρπης ζωστήρας και η κυτταρίτιδα. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας έκθεσης. Ο συνολικός δείκτης επίπτωσης σοβαρών λοιμώξεων στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών ήταν 3,2 ανά 100 ασθενο-έτη.

##### Ατοπική Δερματίτιδα

Σε ελεγχόμενες μελέτες, για έως και 16 εβδομάδες, το ποσοστό επίπτωσης όλων των λοιμώξεων (ποσοστό ασθενών με  $\geq 1$  συμβάν ανά 100 ασθενο-έτη έκθεσης) ήταν 155 με το Olumiant 4 mg σε σύγκριση με 118 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας. Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 31,5 %, το 29,8 % και το 24,2 % των ασθενών έως τις 16 εβδομάδες στις ομάδες των 4 mg, των 2 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν σχετιζόμενες με λοίμωξη ADRs για το Olumiant 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν: Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (17,5 % έναντι 14,1 %), λοιμώξεις του ουροποιητικού (2,0 % έναντι 0,8 %), γαστρεντερίτιδα (1,2 % έναντι 0,5 %), απλός έρπης (6,1 % έναντι 2,7 %), έρπης ζωστήρας (0 % έναντι 0,3 %) και πνευμονία (0 % έναντι 0,1 %). Στις κλινικές μελέτες ατοπικής δερματίτιδας, η συχνότητα των λοιμώξεων ήταν γενικά

παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, με εξαίρεση την πνευμονία, η οποία εμφανίστηκε όχι συχνά, καθώς και τον έρπητα ζωστήρα, ο οποίος εμφανίστηκε πολύ σπάνια. Λιγότερες δερματικές λοιμώξεις για τις οποίες χρειάστηκε αντιβιοτική θεραπεία παρατηρήθηκαν με το Olumiant 4 mg (3,4 %) από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (4,4 %). Το ίδιο ποσοστό ασθενών με σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκε με το Olumiant 4 mg και το εικονικό φάρμακο (0,6 %). Ο συνολικός δείκτης επίπτωσης σοβαρών λοιμώξεων με την μπαριστινίμη στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών ατοπικής δερματίτιδας ήταν 2,1 ανά 100 ασθενο-έτη.

#### *Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Σε ελεγχόμενες μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, αυξήσεις της αλανινικής τρανσαμινάσης (ALT) και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST)  $\geq 3$  φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN) παρατηρήθηκαν σε 1,4 % και 0,8 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με το Olumiant, σε σύγκριση με 1,0 % και 0,8 %, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, ο συνδυασμός του Olumiant με δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μεθοτρεξάτη, οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των αυξημένων τιμών. Για έως και 52 εβδομάδες, η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT και της AST  $\geq 3$  φορές το ULN ήταν μεγαλύτερη για τη συνδυαστική θεραπεία μεθοτρεξάτης και Olumiant (7,5 % και 3,8 %) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης (2,9 % και 0,5 %) ή τη μονοθεραπεία με Olumiant (1,9 % και 1,3 %).

Σε ελεγχόμενες μελέτες ατοπικής δερματίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, αυξήσεις των επιπέδων ALT και AST  $\geq 3$  φορές το ULN παρατηρήθηκαν όχι συχνά στο 0,2 % και το 0,5 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 4 mg, σε σύγκριση με 0,8 % και 0,8 %, αντίστοιχα, των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε όλες τις ενδείξεις, δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της δραστηριότητας των ALT και AST στο αίμα αναφέρθηκαν επίσης σε μελέτες που επεκτάθηκαν έως την εβδομάδα 16. Τα περισσότερα περιστατικά αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών ήταν ασυμπτωματικά και παροδικά. Το μοτίβο και η επίπτωση της αύξησης των επιπέδων ALT/AST παρέμειναν σταθερά με την πάροδο του χρόνου, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας επέκτασης της μελέτης.

#### *Αυξήσεις λιπιδαιμικών παραμέτρων*

Στις κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η θεραπεία με μπαριστινίμη σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL χοληστερόλης και της 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.

Σε μελέτες που περιλάμβαναν και τις δύο δόσεις, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση με αύξηση ολικής χοληστερόλης  $\geq 5,17$  mmol/l, αναφερόμενη σε 48,8%, 34,7% και 17,8% των ασθενών στις ομάδες των 4 mg, των 2 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα έως και τις 16 εβδομάδες.

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

Στις κλινικές μελέτες ατοπικής δερματίτιδας, η θεραπεία με μπαριστινίμη σχετίστηκε με αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης. Αυξήσεις παρατηρήθηκαν στις 12 εβδομάδες και η μέση ολική και LDL χοληστερόλη αυξήθηκαν έως και την εβδομάδα 52. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση του λόγου LDL/HDL. Στις ελεγχόμενες μελέτες, για έως και 16 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε σχέση με τη δόση για την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη ή την HDL χοληστερόλη. Δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε αύξηση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Σε ελεγχόμενες μελέτες, για έως και 16 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά για το Olumiant 4 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου:

- Αύξηση ολικής χοληστερόλης  $\geq 5,17$  mmol/l:
  - Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: 49,1 % έναντι 15,8 %, αντίστοιχα
  - Ατοπική Δερματίτιδα: 20,7 % έναντι 10,0 %, αντίστοιχα
- Αύξηση LDL χοληστερόλης  $\geq 3,36$  mmol/l:
  - Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: 33,6 % έναντι 10,3 %, αντίστοιχα
  - Ατοπική Δερματίτιδα: 13,2 % έναντι 6,3 %, αντίστοιχα
- Αύξηση HDL χοληστερόλης  $\geq 1,55$  mmol/l:
  - Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: 42,7 % έναντι 13,8 %, αντίστοιχα
  - Ατοπική Δερματίτιδα: 25,3 % έναντι 14,7 %, αντίστοιχα
- Αύξηση τριγλυκεριδίων  $\geq 5,65$  mmol/l:
  - Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: 0,4 % έναντι 0,5 %, αντίστοιχα
  - Ατοπική Δερματίτιδα: 0,7 % έναντι 0,8 %, αντίστοιχα

#### *Κρεατινική φωσφοκινάση (CPK)*

Σε ελεγχόμενες μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, οι αυξήσεις των τιμών της CPK ήταν όχι συχνές. Σημαντικές αυξήσεις ( $> 5$  φορές το ULN) εμφανίστηκαν σε 0,8 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με το Olumiant και στο 0,3 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία δοσοεξαρτώμενη σχέση παρατηρήθηκε για τις αυξημένες τιμές της CPK  $\geq 5$  φορές το ULN που αναφέρθηκαν σε 1,5 %, 0,8 % και 0,6 % των ασθενών, στις ομάδες των 4 mg, των 2 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα στις 16 εβδομάδες. Στις ελεγχόμενες μελέτες ατοπικής δερματίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, οι αυξήσεις των τιμών CPK ήταν συχνές και εμφανίστηκαν στο 3,3 %, 2,5 % και 1,9 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 4 mg, 2 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε όλες τις ενδείξεις, τα περισσότερα περιστατικά ήταν παροδικά και δεν χρειάστηκαν διακοπή της θεραπείας.

Στις κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας, δεν υπήρξαν επιβεβαιωμένα περιστατικά ραβδομύλωσης. Οι αυξήσεις της CPK παρατηρήθηκαν στις 4 εβδομάδες και παρέμειναν σταθερές σε υψηλότερη τιμή από εκείνη κατά την έναρξη της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης μακροχρόνιας επέκτασης.

#### *Ουδετεροπενία*

Σε ελεγχόμενες μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων κάτω από  $1 \times 10^9$  κύτταρα/l εμφανίστηκαν σε 0,2 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant σε σύγκριση με 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε σαφής σχέση μεταξύ των μειώσεων στον αριθμό των ουδετερόφιλων και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε σε απάντηση της εμφάνισης ANC  $< 1 \times 10^9$  κύτταρα/l. Το πρότυπο και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού των ουδετερόφιλων παρέμειναν σταθερές σε χαμηλότερη τιμή από εκείνη κατά την έναρξη της μελέτης σε συνάρτηση με το χρόνο, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης μακροχρόνιας επέκτασης.

#### *Θρομβοκυττάρωση*

Σε ελεγχόμενες μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, αυξήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων πάνω από  $600 \times 10^9$  κύτταρα/l εμφανίστηκαν σε 2,0 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 4 mg και σε 1,1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες μελέτες ατοπικής δερματίτιδας, για έως και 16 εβδομάδες, αυξήσεις του αριθμού αιμοπεταλίων άνω των  $600 \times 10^9$  κύτταρα/l εμφανίστηκαν στο 0,6 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 4 mg και στο 0 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης θρομβοκυττάρωσης στις μελέτες ατοπικής δερματίτιδας ήταν όχι συχνή και χαμηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Δεν παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων και των ανεπιθύμητων ενεργειών θρομβωτικής φύσης. Το πρότυπο και η επίπτωση των αυξήσεων του αριθμού των αιμοπεταλίων παρέμειναν σταθερά σε υψηλότερη τιμή από εκείνη κατά την έναρξη της μελέτης σε συνάρτηση με το χρόνο, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης μακροχρόνιας επέκτασης.

## 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. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες δόσεις, ενώ 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: 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 IC<sub>50</sub> 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 με το Olumiant 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 με το Olumiant, 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 με το Olumiant και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

### *Κρεατινίνη*

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η μπαρισιτινίμη προκάλεσε μία μέση αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό κατά 3,8  $\mu\text{mol/l}$  μετά δύο εβδομάδες θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ τα επίπεδα αυτά παρέμειναν σταθερά στη συνέχεια κατά τη διάρκεια έως και 104 εβδομάδων θεραπείας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναστολή της έκκρισης κρεατινίνης από την μπαρισιτινίμη στα νεφρικά σωληνάρια. 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. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει στην ατοπική δερματίτιδα. Στην ατοπική δερματίτιδα, η μπαρισιτινίμη σχετίστηκε με μείωση των επιπέδων κυστατίνης C (χρησιμοποιείται επίσης για την εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης) κατά 0,1  $\text{mg/l}$  την εβδομάδα 4, χωρίς να σημειωθεί περαιτέρω μείωση έως και την εβδομάδα 16.

### *In vitro δερματικά μοντέλα*

Σε ένα in-vitro ανθρώπινο δερματικό μοντέλο στο οποίο χορηγήθηκαν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (δηλ. IL-4, IL-13, IL-31), η μπαρισιτινίμη 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 μπαρισιτινίμης στη χυμική απάντηση προς μη ζώντα εμβόλια, αξιολογήθηκε σε 106 ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ), υπό σταθερή θεραπεία με μπαρισιτινίμη 2 ή 4  $\text{mg}$ , 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 68,0 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) των ασθενών. Σε 43,1 % (95 % CI: 34,0 %, 52,8 %) των ασθενών, επετεύχθη ικανοποιητική IgG ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό έναντι του τετάνου.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

#### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του χορηγούμενου άπαξ ημερησίως Olumiant αξιολογήθηκαν σε 4 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ACR/EULAR 2010 (βλ. Πίνακα 3). Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών πληρούσαν τις προϋποθέσεις συμμετοχής. 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.

Η μελέτη RA-BEGIN σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει MTX στο παρελθόν, είναι υποστηρικτική για τον υπό μελέτη πληθυσμό ασθενών οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε άλλα DMARDs (παράγραφος 4.1).

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 <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 24</li> <li>• Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>• Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS)</li> <li>• Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και Ύφεση (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 εβδομάδες)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Αδαλιμουμάμπη 40 mg SC Q2W</li> <li>• Εικονικό φάρμακο</li> </ul> <p>Όλοι οι ασθενείς σε θεραπεία υπόβαθρου με MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 12</li> <li>• Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>• Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS)</li> <li>• Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και Ύφεση (SDAI)</li> <li>• Πρωινή Δυσκαμψία Αρθρώσεων</li> </ul>
RA-BUILD (24 εβδομάδες)	cDMARD-IR <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• Εικονικό φάρμακο</li> </ul> <p>Σε θεραπεία υπόβαθρου με cDMARD<sup>5</sup> εάν κατά την έναρξη της μελέτης υπό σταθερή θεραπεία με cDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 12</li> <li>• Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>• Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και ύφεση (SDAI)</li> <li>• Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS)</li> <li>• Πρωινή Δυσκαμψία Αρθρώσεων</li> </ul>
RA-BEACON (24 εβδομάδες)	TNF-IR <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• Εικονικό φάρμακο</li> </ul> <p>Σε θεραπεία υπόβαθρου με cDMARD<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κύριο καταληκτικό σημείο: ACR20 κατά την εβδομάδα 12</li> <li>• Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>• Χαμηλή ενεργότητα της νόσου και Ύφεση (SDAI)</li> </ul>

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

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

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

<sup>3</sup> Ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε  $\geq 1$  cDMARDs, ενώ δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες

<sup>4</sup> Ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε  $\geq 1$  bDMARDs, συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός αναστολέα TNF

<sup>5</sup> Τα πιο συχνά συγχρησιμοποιούμενα cDMARDs συμπεριλάμβαναν τη MTX, την υδροξυχλωροκίνη, τη λεφλουνομίδα και τη σουλφασαζίνη

#### Κλινική Ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 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 αδαλιμουμάμπη (βλ. Πίνακα 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 Olumiant 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 ή τη μονοθεραπεία με MTX. Στη μελέτη RA-BEAM, η θεραπεία με το Olumiant οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των σφαιρικών αξιολογήσεων από τον ασθενή και τον γιατρό, του HAQ-DI, της αξιολόγησης του πόνου και της CRP κατά τις Εβδομάδες 12, 24 και 52 σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμη.

Στις κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες δεν απαιτήθηκε MTX, 501 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε μπαρισιτινίμη 2 mg ή 4 mg έλαβαν MTX ως θεραπεία υπόβαθρου και 303 έλαβαν άλλα συμβατικά DMARDs εκτός MTX (περίπου μισοί με MTX και μισοί χωρίς). Τα πιο συχνά συγχρηγούμενα DMARD σε αυτούς τους ασθενείς ήταν MTX (79 % των ασθενών), υδροξυχλωροκίνη (19 %), λεφλουνομίδη (11 %) και σουλφασαλαζίνη (9 %). Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε υποομάδες με βάση το συγχρηγούμενο DMARD που δόθηκε σε συνδυασμό με μπαρισιτινίμη.

#### Υφεση και χαμηλή ενεργότητα της νόσου

Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 4 mg πέτυχαν ύφεση, όπως ορίζεται από SDAI  $\leq$  3,3 και CDAI  $\leq$  2,8, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη MTX κατά τις εβδομάδες 12 και 24 (Πίνακας 4).

Και στις 4 μελέτες, μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Olumiant 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη MTX πέτυχαν 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.

Μεγαλύτερα ποσοστά ύφεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 4. Συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων από μία μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης, 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	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>ACR20:</b>												
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%						
<b>ACR50:</b>												
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%						
<b>ACR70:</b>												
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%						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
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%						
<b>DAS28-ESR ≤ 3,2:</b>												
Εβδ. 12	15%	21%	34%***	7%	24%***	21%***	7%	21%***	22%***	4%	13%**	12%**
Εβδ. 24	23%	36%**	39%***	10%	32%***	34%***	10%	29%***	32%***	7%	11%	17%**
Εβδ. 52	27%	36%	45%***		39%	36%						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
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%						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
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%						
<b>Ελάχιστη Κλινικά Σημαντική Διαφορά βάσει του HAQ-DI (μείωση κατά ≥ 0,30 της βαθμολογίας του HAQ-DI):</b>												
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, MTX = μεθοτρεξάτη, OLU = Olumiant, 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 του Olumiant 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 Olumiant 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 το Olumiant 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	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
<b>Τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης:</b>									
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***			
<b>Βαθμολογία Διάβρωσης, Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης:</b>									
Εβδ. 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Εβδ. 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<b>Βαθμολογία Στένωσης Μεσάρθριου Διαστήματος, μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης:</b>									
Εβδ. 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Εβδ. 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Αναλογία ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου<sup>β</sup>:</b>									
Εβδ. 24	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
Εβδ. 52	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμπη, MTX = μεθοτρεξάτη, OLU = Olumiant, PBO = Εικονικό φάρμακο

<sup>a</sup> Τα δεδομένα για το εικονικό φάρμακο κατά την εβδομάδα 52 προέκυψαν με τη χρήση γραμμικής προβολής

<sup>β</sup> Η απουσία εξέλιξης της νόσου ορίστηκε ως μεταβολή  $\leq 0$  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 το Olumiant 4 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με cDMARDs, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας σε σύγκριση με όλους τους συγκριτικούς παράγοντες (εικονικό φάρμακο, MTX, αδαλιμουμάμπη), όπως μετρήθηκε με βάση τον HAQ-DI, στις 12, 24 και 52 εβδομάδες. Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν κλινικά σημαντική βελτίωση ( $\text{HAQ-DI} \geq 0,30$ ) ήταν επίσης υψηλότερη με το Olumiant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη MTX κατά την εβδομάδα 12 (Πίνακας 4). Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 1 και στις μελέτες RA-BEGIN και RA-BEAM, διατηρήθηκαν για έως και 52 εβδομάδες.

Η θεραπεία με το Olumiant 4 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με cDMARDs, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του πόνου σε σύγκριση με όλους τους συγκριτικούς παράγοντες (εικονικό φάρμακο, MTX, αδαλιμουμάμπη), όπως μετρήθηκε με βάση μία οπτική αναλογική κλίμακα από 0-100, στις 12 εβδομάδες. Στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 1 και στις μελέτες RA-BEGIN και RA-BEAM διατηρήθηκε για έως και 52 εβδομάδες.

Στις μελέτες RA-BEAM και RA-BUILD, η θεραπεία με Olumiant 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 για 12 εβδομάδες.

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Olumiant 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).

#### Olumiant 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 οποίο στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις των συνιστωσών ACR του αριθμού οίδηματώδων αρθρώσεων, του αριθμού ευαίσθητων αρθρώσεων και του ESR καταδείχθηκαν για το Olumiant 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την εβδομάδα 24 αλλά όχι για το Olumiant 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 Olumiant 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 μπαριστινίμπης 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  $\geq 3$  στη Σφαιρική Αξιολόγηση του Ερευνητή (IGA), βαθμολογία  $\geq 16$  στον Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (EASI) και προσβολή σε (BSA)  $\geq 10$  % 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 μπαριστινίμπης σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή για 52 εβδομάδες σε 463 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD) 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  $\geq 4$  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  $\geq 4$  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<sup>a</sup>)

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 <sup>β, γ</sup>	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % ανταποκριθέντων <sup>γ</sup>	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
NRS Κνησμού (βελτίωση $\geq 4$ βαθμούς), % ανταποκριθέντων <sup>γ, δ</sup>	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.

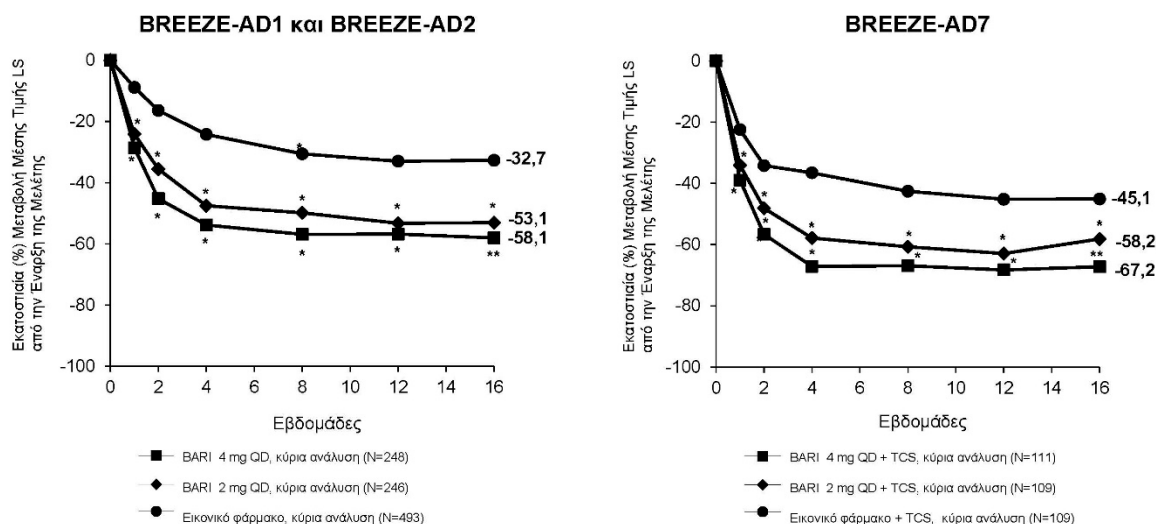
<sup>a</sup> Πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS), το οποίο περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς.

<sup>β</sup> Ως ανταποκριθείς οριζόταν ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με μείωση  $\geq 2$  βαθμούς σε κλίμακα IGA 0-4.

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

<sup>δ</sup> Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα σε ένα υποσύνολο ασθενών που ήταν κατάλληλοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία NRS κνησμού  $\geq 4$  κατά την έναρξη της μελέτης).

Εικόνα 1. Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή του EASI (FAS)<sup>α</sup>



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

<sup>α</sup> 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 φαρμάκου της μελέτης 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)<sup>α</sup>

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 $\geq 2$ βαθμούς, % ανταποκριθέντων <sup>γ</sup> <sup>δ</sup>	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) <sup>β</sup>	-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) <sup>β</sup>	-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) <sup>β</sup>	-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.

<sup>α</sup> Πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS), το οποίο περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς.

<sup>β</sup> 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 φαρμάκου της μελέτης θεωρήθηκαν ελλείποντα. Οι μέσες τιμές LS προέρχονται από αναλύσεις Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM).

<sup>γ</sup> Θέμα 2 της ADSS: Αριθμός νυχτερινών αφυπνίσεων λόγω κνησμού

<sup>δ</sup> 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  $\geq 2$  κατά την έναρξη στη μελέτη).

#### 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<sup>α</sup> την εβδομάδα 16 στη μελέτη BREEZE-AD4 (FAS)<sup>β</sup>

Μελέτη	BREEZE-AD4		
	PBO <sup>α</sup>	BARI 2 mg <sup>α</sup>	BARI 4 mg <sup>α</sup>
Ομάδα θεραπείας			
N	93	185	92
EASI-75, % ανταποκριθέντων <sup>γ</sup>	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 ή 1, % ανταποκριθέντων <sup>γ, ε</sup>	9,7	15,1	21,7*
NRS Κνησμού, (βελτίωση $\geq 4$ βαθμούς) % ανταποκριθέντων <sup>γ, στ</sup>	8,2	22,9*	38,2**
Μεταβολή της μέσης τιμής DLQI (SE) <sup>δ</sup>	-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.

<sup>α</sup> Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν συγχορηγούμενη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή και οι ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν τοπικά αναστολείς καλσινευρίνης.

<sup>β</sup> Το πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς.

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

<sup>δ</sup> Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά από θεραπεία διάσωσης ή μετά από οριστική διακοπή του φαρμάκου της μελέτης θεωρήθηκαν ελλείποντα. Οι μέσες τιμές LS προέρχονται από αναλύσεις Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM).

<sup>ε</sup> Ως ανταποκριθείς οριζόταν ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με μείωση  $\geq 2$  βαθμούς σε μία κλίμακα IGA 0-4.

<sup>στ</sup> Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα σε ένα υποσύνολο ασθενών που ήταν κατάλληλοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία NRS κνησμού  $\geq 4$  κατά την έναρξη της μελέτης).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

#### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μπαριστινίμη 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 μαριστινίμης στους ιστούς. Η μαριστινίμη συνδέεται σε ποσοστό περίπου 50% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

## Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της μαριστινίμης 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 μαριστινίμη απεκκρινόταν κατά κύριο λόγο ως η αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα (69%) και τα κόπρανα (15%), ενώ ταυτοποιήθηκαν μόνο 4 ελάχιστες οξειδωτικοί μεταβολίτες (3 στα ούρα και 1 στα κόπρανα), οι οποίοι αποτελούσαν περίπου το 5% και το 1% της δόσης, αντίστοιχα. *In vitro*, η μαριστινίμη 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 μαριστινίμη 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 μαριστινίμης 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> και η AUC σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα είναι 0,8 φορές οι τιμές που έχουν παρατηρηθεί στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

## Νεφρική Δυσλειτουργία

Η νεφρική λειτουργία βρέθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά την έκθεση στην μαριστινίμη. 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<sub>max</sub> 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 μαριστινίμης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση της μαριστινίμης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

## Ηλικιωμένοι

Ηλικία  $\geq$  65 ετών ή  $\geq$  75 ετών δεν έχει επίδραση στην έκθεση στην μαριστινίμη (C<sub>max</sub> και AUC).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της μπαριστινίμπης 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 μπαριστινίμπης. Οι μέσες επιδράσεις των ενδογενών παραγόντων στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους (AUC και C<sub>max</sub>) βρίσκονταν γενικά εντός των ορίων της φαρμακοκινητικής διακύμανσης της μπαριστινίμπης 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 μπαριστινίμπη 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 μπαριστινίμπη μείωσε τη συνολική επίδοση κατά το ζευγάρωμα (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 ζευγάρωμα ήταν πιθανότατα το αποτέλεσμα αυτών των επιδράσεων στα θηλυκά ζώα.

Η μπαριστινίμπη 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**

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν

### **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**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) 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

## **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 του Olumiant 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 το Olumiant.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Olumiant διατίθεται εμπορικά, θα παρέχεται σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Olumiant 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:

- Το Olumiant 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 του Olumiant 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 Olumiant.
- Οι συνταγογράφοι γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν τους ασθενείς για ιογενή ηπατίτιδα, πριν την έναρξη της θεραπείας με Olumiant. Θα πρέπει επίσης να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενεργούς φυματίωσης.
- Η χρήση του Olumiant σχετίζεται με υπερλιπιδαιμία. Οι συνταγογράφοι γιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τις λιπιδαιμικές παραμέτρους του ασθενή και να αντιμετωπίσουν την υπερλιπιδαιμία, εάν εμφανιστεί.
- Επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Olumiant. Το Olumiant 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.
- Το Olumiant 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, το Olumiant θα πρέπει να διακοπεί.
- Ο σκοπός και η χρήση της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενή

**Η κάρτα προειδοποίησης ασθενή** θα περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα:

- Το Olumiant 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.
- Το Olumiant 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.
- Το Olumiant 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](http://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  
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 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](http://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**

μπαριστινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**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 ασθένειας 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. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Olumiant περιέχει τη δραστική ουσία μπαριστινίμη. 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.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Olumiant

### Μην πάρετε το Olumiant:

- εάν έχετε αλλεργία στην παριστινίμη 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, πηλγές, αίσθημα μεγαλύτερης κούρασης 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 (έρπης 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**

Το Olumiant δεν προορίζεται για χρήση 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:

- 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 αντιρρευματικό 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, όπως η ρουξολιτινίμη
- 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**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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**

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.

### **Ατοπική Δερματίτιδα**

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.

**Λοίμωξη όπως ο έρπης ζωστήρας**, 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)

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (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 ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- ερπητικές βλάβες (απλός έρπης)
- λοίμωξη που προκαλεί στομαχική αδιαθεσία ή διάρροια (γαστρεντερίτιδα)
- ουρολοίμωξη
- πνευμονία (παρατηρήθηκε όχι συχνά στην ατοπική δερματίτιδα)
- υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα που σχετίζονται με την πήξη του αίματος), ο οποίος εμφανίζεται στις αιματολογικές εξετάσεις (παρατηρήθηκε όχι συχνά στην ατοπική δερματίτιδα)
- κεφαλαλγία
- αίσθημα στομαχικής αδιαθεσίας (ναυτία, παρατηρήθηκε όχι συχνά στην ατοπική δερματίτιδα)
- πόνος στο στομάχι
- 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)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (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
- 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. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για αυτό το φάρμακο.

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, 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, 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, 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 Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**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](http://www.olumiant.eu)

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

<p><b>Πληροφορίες για τους Ασθενείς σχετικά με το OLUMIANT® (μπαριστινίμπη)</b></p> <p><b>Το έγγραφο αυτό περιέχει σημαντικές πληροφορίες που θα πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Olumiant.</b></p> <p>Να έχετε αυτή την πληροφορία μαζί σας και να την επιδεικνύετε σε άλλους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην ιατρική φροντίδα ή θεραπεία σας.</p> <p><b>Το όνομά σας:</b></p> <hr/> <p><b>Όνομα του γιατρού (που συνταγογράφησε το Olumiant):</b></p> <hr/> <p><b>Τηλέφωνο επικοινωνίας γιατρού:</b></p> <hr/>	<p><b><u>Κύηση</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Μην πάρετε το Olumiant εάν είστε ή έχετε υποψία ότι είστε έγκυος</li><li>• Χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για όσο διάστημα λαμβάνετε το Olumiant (και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας)</li><li>• Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος (ή εάν επιθυμείτε να μείνετε έγκυος).</li></ul> <p><b><u>Λοιμώξεις</u></b></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Πυρετό, πηλές, αίσθημα κόρασης περισσότερο από συνήθως ή οδοντιατρικά προβλήματα.</li><li>• Βήχα που δεν υποχωρεί, νυχτερινές εφιδρώσεις και απώλεια σωματικού βάρους. Μπορεί να είναι συμπτώματα φυματίωσης (μολυσματική νόσος των πνευμόνων).</li><li>• Επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες. Μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης του έρπητα ζωστήρα.</li></ul> <p><b><u>Λιπίδια αίματος:</u></b></p> <p>Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, όπως της χοληστερόλης, ενώ λαμβάνετε το Olumiant.</p> <p><b><u>Θρόμβοι αίματος</u></b></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Οίδημα (πρήξιμο) ή πόνο σε ένα από τα κάτω άκρα</li><li>• Θερμότητα ή ερυθρότητα σε ένα από τα κάτω άκρα</li><li>• Μη αναμενόμενη δύσπνοια</li></ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Γρήγορη αναπνοή</li><li>• Πόνο στον θώρακα</li></ul>
--	--

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την μαρσιτινίμη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να αναλύσει τη συχνότητα των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕs) και των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΣΑΕ) στις κλινικές δοκιμές της μαρσιτινίμης ανάλογα με τη δόση ( $\leq 2$  mg/δόση ή  $\geq 4$  mg/δόση) σε μικρότερες (έως 16 εβδομάδες) και μεγαλύτερες (πάνω από 16 εβδομάδες) κλινικές δοκιμές στη ΡΑ και από κοινού σε κλινικές δοκιμές για διάφορες ενδείξεις. Στο εκτεταμένο σύνολο ανάλυσης 2 mg έναντι 4 mg που υποβλήθηκε, το προσαρμοσμένο ποσοστό επίπτωσης έκθεσης (EAIR) για οποιοδήποτε ηπατικό συμβάν Standardized MedDRA Query (SMQ) ήταν υψηλότερο στην ομάδα των 4 mg (5,1) απ' ό,τι στην ομάδα των 2 mg (3,1). Με βάση το "Friedman LS: Προσέγγιση στον ασθενή με μη φυσιολογικές ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις και εξετάσεις λειτουργίας ήπατος. Uptodate.com (19 Αυγούστου 2020)" και με βάση τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, η PRAC ήταν της γνώμης ότι η επίδραση της μαρσιτινίμης στη δραστηριότητα των ALT και AST στο αίμα φαίνεται να σχετίζεται με τη δόση και συνέστησε ενημέρωση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ για την τροποποίηση της διατύπωσης σχετικά με τις «Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών» ώστε να υποδεικνύει ότι η επίδραση αυτή εξαρτάται από τη δόση και την ενημέρωση της ενότητας 4.8 της ΠΧΠ "Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών" αντίστοιχα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν μαρσιτινίμη πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την μαρσιτινίμη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μαρσιτινίμη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.