

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
и социального развития
Кыргызской Республики
Кагаздиев Н.М. _____
« ____ » _____ 2021 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БАРИСТАН

Торговое название

Баристан

Международное непатентованное название

Барицитиниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество: барицитиниб – 4 мг;

Вспомогательные вещества: интрагранулярные: маннитол - 50 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 92 мг, кроскармеллоза натрия - 6 мг, магния стеарат - 0.6 мг; экстрагранулярные: целлюлоза микрокристаллическая - 40 мг, кроскармеллоза натрия - 6 мг, магния стеарат - 1.4 мг.

Описание

Круглая двояковыпуклая таблетка светло-розового цвета с обеих сторон, на одной стороне выгравирована линия разрыва.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты другие. Иммуносупрессанты селективные. Барицитиниб.

Код АТХ: L04AA37

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия. Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) 5,9; 5,7, 53 и >400 нМ соответственно.

Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортёры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT.

Фармакодинамические эффекты

Ингибирование фосфорилирования STAT3, индуцированного интерлейкином-6. Прием барицитиниба здоровыми добровольцами приводил к дозозависимому ингибированию

В условиях *in vitro* барицитиниб является субстратом для изофермента CYP3A4, транспортера органических анионов (OAT) 3, Р-гликопротеина (Р-рр), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и белков множественной резистентности и выведения токсинов 2-К (MATE 2-К). Барицитиниб может быть ингибитором транспортеров органических катионов (OCT) 1. Барицитиниб не является ингибитором OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K.

Выведение. Выведение почками посредством клубочковой фильтрации и активной секреции через OAT3, Р-рр, BCRP и MATE2-K является основным механизмом клиренса барицитиниба.

В ходе фармакологического исследования было выявлено, что приблизительно 75% вводимой дозы выводилось почками, тогда как только около 20% выводилось через кишечник. У пациентов с ревматоидным артритом средний клиренс и период полувыведения составляли в среднем 9,42 л/час и 12,5 часа соответственно. C_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с ревматоидным артритом были соответственно в 1,4 и 2,0 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность. Было показано, что функция почек значительно влияет на экспозицию барицитиниба.

Среднее соотношение AUC у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к AUC у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,41 и 2,22 соответственно. Среднее соотношение C_{max} у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к C_{max} у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,16 и 1,46 соответственно.

Печеночная недостаточность. У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не было обнаружено клинически значимых изменений в фармакокинетики барицитиниба. Применение барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Пациенты пожилого возраста. Возраст 65 лет и старше или 75 лет и старше не влияет на экспозицию барицитиниба (C_{max} и AUC).

Дети. В настоящее время нет данных по безопасности, эффективности и фармакокинетики препарата у детей.

Масса, пол, раса и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба.

Показания к применению

Для лечения активного ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами. Баристан можно применять в режиме монотерапии или в сочетании с метотрексатом

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата;

- беременность;

- период грудного вскармливания;

- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: почечная недостаточность с Cl креатинина менее 30 мл/мин; печеночная недостаточность тяжелой степени; возраст старше 75 лет; активные, хронические или рецидивирующие инфекции (включая туберкулез); снижение числа нейтрофилов (менее $1 \cdot 10^9$ /л), снижение числа лимфоцитов (менее $0,5 \cdot 10^9$ /л), снижение гемоглобина (менее 8 г/дл); активная форма вирусного гепатита В и С; одновременное применение живых вакцин; пациенты с факторами риска ТГВ/ТЭЛА; комбинация с биологическими базисными противоревматическими препаратами или другими

В условиях *in vitro* барицитиниб является субстратом для изофермента CYP3A4, транспортера органических анионов (OAT) 3, Р-гликопротеина (Р-рр), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и белков множественной резистентности и выведения токсинов 2-К (MATE 2-К). Барицитиниб может быть ингибитором транспортеров органических катионов (OCT) 1. Барицитиниб не является ингибитором OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K.

Выведение. Выведение почками посредством клубочковой фильтрации и активной секреции через OAT3, Р-рр, BCRP и MATE2-K является основным механизмом клиренса барицитиниба.

В ходе фармакологического исследования было выявлено, что приблизительно 75% вводимой дозы выводилось почками, тогда как только около 20% выводилось через кишечник. У пациентов с ревматоидным артритом средний клиренс и период полувыведения составляли в среднем 9,42 л/час и 12,5 часа соответственно. C_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с ревматоидным артритом были соответственно в 1,4 и 2,0 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность. Было показано, что функция почек значительно влияет на экспозицию барицитиниба.

Среднее соотношение AUC у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к AUC у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,41 и 2,22 соответственно. Среднее соотношение C_{max} у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к C_{max} у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,16 и 1,46 соответственно.

Печеночная недостаточность. У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не было обнаружено клинически значимых изменений в фармакокинетики барицитиниба. Применение барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Пациенты пожилого возраста. Возраст 65 лет и старше или 75 лет и старше не влияет на экспозицию барицитиниба (C_{max} и AUC).

Дети. В настоящее время нет данных по безопасности, эффективности и фармакокинетики препарата у детей.

Масса, пол, раса и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба.

Показания к применению

Для лечения активного ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами. Баристан можно применять в режиме монотерапии или в сочетании с метотрексатом

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата;

- беременность;

- период грудного вскармливания;

- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: почечная недостаточность с Cl креатинина менее 30 мл/мин; печеночная недостаточность тяжелой степени; возраст старше 75 лет; активные, хронические или рецидивирующие инфекции (включая туберкулез); снижение числа нейтрофилов (менее $1 \cdot 10^9$ /л), снижение числа лимфоцитов (менее $0,5 \cdot 10^9$ /л), снижение гемоглобина (менее 8 г/дл); активная форма вирусного гепатита В и С; одновременное применение живых вакцин; пациенты с факторами риска ТГВ/ТЭЛА; комбинация с биологическими базисными противоревматическими препаратами или другими

ингибиторами янус-киназы; комбинация с мощными иммунодепрессантами (например, азатиоприн, такролимус, циклоспорин).

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Баристан следует принимать в любое время, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки.

Решение о назначении препарата Баристан должно быть принято врачом, имеющим опыт лечения пациентов с ревматоидным артритом.

Рекомендуемая доза препарата Баристан составляет 4 мг/сут. Применение дозы 2 мг/сут подходит для пациентов старше 75 лет, а также может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Можно рассматривать назначение препарата в дозе 2 мг/сут пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания после применения препарата в дозе 4 мг/сут и которым можно рекомендовать снижение дозы.

Лечение препаратом не следует начинать у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ или у пациентов с гемоглобином менее 8 г/дл. Лечение можно начинать после того, как значения этих показателей будут выше представленных значений.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. У пациентов с С1 креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг 1 раз в сутки. Не рекомендуется применять препарат Баристан у пациентов с С1 креатинина менее 30 мл/мин.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Не рекомендуется применять Баристан у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Совместное введение с ингибиторами ОАТЗ. У пациентов, которые принимают ингибиторы транспортеров органических анионов 3 (ОАТЗ) с сильной ингибирующей активностью (в т.ч. пробенецид), рекомендуемая доза составляет 2 мг 1 раз в сутки.

Пожилый возраст. Клинический опыт применения барicitиниба у пациентов старше 75 лет ограничен, поэтому рекомендуемая стартовая доза у пациентов данной группы составляет 2 мг.

Дети. Безопасность и эффективность применения препарата Баристан у детей до 18 лет еще не установлены.

Побочные действия

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые встречались у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших Баристан в виде монотерапии или в комбинации с базисными противоревматическими препаратами, были повышение ЛПНП (33,6%), инфекции верхних дыхательных путей (14,7%) и тошнота (2,8%). Инфекции, о которых сообщалось при применении препарата Баристан, включали опоясывающий лишай.

В таблице ниже представлены нежелательные реакции с частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей ^a	Опоясывающий лишай, простой герпес ^b , гастроэнтерит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония	
Нарушения со стороны крови и		Тромбоцитоз $> 600 \cdot 10^9$ клеток/ л^c	Нейтропения $< 1 \cdot 10^9$ клеток/ л^c

лимфатической системы			
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперхолестеринемия ^с		Гипертриглицеридемия ^с
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение концентрации АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}^с$	Повышение концентрации АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}^с$
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Акне
Изменения результатов лабораторных исследований			Увеличение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы $> 5 \times \text{ВГН}^с$

^аОбщий термин (острый синусит, эпиглоттит, ларингит, назофарингит, боль в ротоглотке, фарингит, фаринготонзиллит, ринит, синусит, тонзиллит, трахеит, инфекции верхних дыхательных путей).

^бОбщий термин (герпетическая экзема, простой герпес, офтальмогерпес, герпес ротовой полости).

^сВключает изменения, обнаруженные во время лабораторных исследований.

Описание некоторых нежелательных реакций

Тошнота. У пациентов, ранее не получавших лечение, в течение 52 недель частота случаев развития тошноты была выше при применении комбинированной терапии метотрексатом и препаратом Баристан (9,3%) по сравнению с монотерапией метотрексатом (6,2%) или препаратом Баристан (4,4%). Чаще всего тошнота наблюдалась в течение первых 2 недель лечения.

Инфекции. В контролируемых клинических исследованиях на протяжении 16 недель частота всех инфекций (количество пациентов с 1 и более событием на 100 пациенто-лет) составляла 101 в группе пациентов, получавших Баристан по сравнению с 83 в группе пациентов, получавших плацебо. Большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. В исследованиях длительностью до 16 недель, где исследовали обе дозы препарата, инфекции наблюдались при применении дозы 4 мг у 31,9% пациентов, при применении дозы 2 мг у 28,8% пациентов и при применении плацебо у 24,1% пациентов. Нежелательные реакции при применении препарата Баристан и плацебо зафиксированы со следующей частотой: инфекции верхних дыхательных путей — 14,7% при применении препарата Баристан, 11,7% при применении плацебо; инфекции мочевыводящих путей — 3,4% при применении препарата Баристан, 2,7 % при применении плацебо; гастроэнтерит — 1,6% при применении препарата Баристан, 0,8% при применении плацебо; простой герпес — 1,8% при применении препарата Баристан, 0,7% при применении плацебо; опоясывающий герпес — 1,4% при применении препарата Баристан, 0,4% при применении плацебо.

У пациентов, ранее не получавших лечение, в течение 52 недель клинического исследования частота случаев развития инфекций верхних дыхательных путей была выше

при применении комбинированной терапии метотрексатом и препаратом Баристан (26,0%) по сравнению с монотерапией метотрексатом (22,9%) или препаратом Баристан (22,0%). Частота серьезных инфекций при применении препарата Баристан (1,1%) была сходной с таковой при применении плацебо (1,2%). В группе пациентов, получавших Баристан, наиболее распространенными серьезными инфекциями были опоясывающий герпес и воспаление подкожной клетчатки. При длительном применении препарата частота развития серьезных инфекций не менялась.

Общая частота серьезных инфекций составляла 3,2 на 100 пациенто-лет.

Повышение концентрации трансаминаз печени. При проведении контролируемых исследований на протяжении 16 недель наблюдалось повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) у 1,4 и 0,8% пациентов, получавших препарат Баристан, по сравнению с 1,0 и 0,8% пациентов, получавших плацебо, соответственно. Большинство случаев повышения концентрации трансаминаз печени были бессимптомными и кратковременными.

У пациентов, ранее не получавших лечение, применение комбинированной терапии препаратом Баристан с потенциально гепатотоксическими лекарственными средствами, такими как метотрексат, приводило к увеличению частоты повышения концентрации трансаминаз печени. В течение 52 недель повышение концентрации АЛТ и АСТ ($\geq 3 \times \text{ВГН}$) чаще отмечалось при применении комбинированной терапии метотрексатом и препаратом Баристан (7,5 и 3,8%), чем в случае монотерапии метотрексатом (2,9 и 0,5%) или монотерапии препаратом Баристан (1,9 и 1,3%).

Характер и частота повышения концентрации АЛТ/АСТ не менялись, в т.ч. и при проведении дополнительных долгосрочных исследований.

Повышение концентрации липидов. Было выявлено, что терапия барицитинибом являлась причиной дозозависимого повышения концентрации липидов, включая общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПВП. Изменений в соотношении ЛПНП/ЛПВП не наблюдалось. Повышение концентрации липидов наблюдалось на 12 неделе после начала терапии и сохранялось в дальнейшем, в т.ч. и при проведении долгосрочных исследований. При проведении контролируемых клинических исследований в течение 16 недель при применении препарата Баристан и плацебо наблюдались следующие изменения:

- повышение концентрации общего холестерина до 5,17 ммоль/л и более: у 49,1% пациентов — при применении препарата Баристан, у 15,8% пациентов — при применении плацебо;
- повышение концентрации ЛПНП до 3,36 ммоль/л и более: у 33,6% пациентов — при применении препарата Баристан, у 10,3% пациентов — при применении плацебо;
- повышение концентрации ЛПВП до 1,55 ммоль/л и более: у 42,7% пациентов — при применении препарата Баристан, у 13,8% пациентов — при применении плацебо;
- повышение концентрации триглицеридов до 5,65 ммоль/л и более: у 0,4% пациентов — при применении препарата Баристан, у 0,5% пациентов — при применении плацебо.

В ходе клинических исследований с применением обеих доз препарата наблюдалось дозозависимое повышение концентрации общего холестерина до 5,17 ммоль/л и более у 48,8% пациентов — при применении дозы 4 мг, у 34,7% пациентов — при применении дозы 2 мг и у 17,8% пациентов — при применении плацебо.

Повышенная концентрация ЛПНП снижалась до исходных значений (зафиксированных до начала клинического исследования) в ответ на применение статинов.

Креатинфосфокиназа (КФК). В ходе 16-недельных контролируемых клинических исследований повышение концентрации КФК было частым. Значительное повышение (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) наблюдалось у 0,8% пациентов, получавших препарат Баристан, и у 0,3% пациентов, получавших плацебо. Повышение концентрации КФК носило дозозависимый характер.

Показатель повышался в 5 и более раз ($\geq 5 \times \text{ВГН}$) по сравнению с ВГН у 1,5% пациентов — при применении препарата Баристан в дозе 4 мг, у 0,8% пациентов — при применении препарата Баристан в дозе 2 мг, и у 0,6% пациентов — при применении плацебо. Большинство случаев были временными и не требовали прекращения лечения. При проведении клинических исследований не было зарегистрировано подтвержденных случаев рабдомиолиза. Повышение концентрации креатинфосфокиназы наблюдалось на 4-й неделе после начала терапии и сохранялось в дальнейшем, в т.ч. и при проведении дополнительных долгосрочных исследований.

Нейтропения. В ходе 16-недельных контролируемых клинических исследований у 0,3% пациентов, получавших Баристан (по сравнению с 0% пациентов, получавших плацебо), было зафиксировано снижение числа нейтрофилов ниже $1 \cdot 10^9$ клеток/л. Не было выявлено четкой связи между снижением количества нейтрофилов и возникновением серьезных инфекций. Однако в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов до менее $1 \cdot 10^9$ клеток/л в ходе клинического исследования лечение прекращали. Характер и частота снижения числа нейтрофилов не менялись, в том числе и при проведении долгосрочных исследований.

Тромбоцитоз. В ходе 16-недельных контролируемых клинических исследований у 2,0% пациентов, получавших Баристан в дозе 4 мг, и у 1,1% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось увеличение числа тромбоцитов выше $600 \cdot 10^9$ клеток/л. Не было выявлено взаимосвязи между увеличением числа тромбоцитов и нежелательными реакциями тромбоцитического характера. Характер и частота повышения количества тромбоцитов не менялись, в т.ч. и при проведении долгосрочных исследований.

Необходимо сообщать о всех нежелательных реакциях, зафиксированных в постмаркетинговом периоде. Это позволит непрерывно контролировать соотношение пользы и риска от применения лекарственного препарата. Врачам следует сообщать обо всех зафиксированных нежелательных реакциях.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Иммуносупрессивные лекарственные препараты

Применение в комбинации с биологическими БМАРП, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами JAK изучено не было. При ревматоидном артрите в клинических исследованиях имеется ограниченный опыт применения барицитиниба в комбинации с сильными иммуносупрессантами (такими как азатиоприн, такролимус или циклоспорин), поэтому нельзя исключать риск аддитивной иммуносупрессии. При атопическом дерматите данные о применении барицитиниба в комбинации с циклоспорином или другими сильными иммунодепрессантами не изучалось и поэтому не рекомендуется.

Транспортеры

Рекомендуемая доза у пациентов, принимающих ингибиторы OAT3 с сильным ингибирующим потенциалом, например, пробенецид, составляет 2 мг один раз в сутки. Следует соблюдать осторожность при применении лефлуномида или терифлуномида в сочетании с барицитинибом. Одновременное применение ингибиторов OAT3 ибупрофена и диклофенака может привести к усилению действия барицитиниба, однако их ингибирующий потенциал OAT3 ниже, чем у пробенецида, и потому клинически значимого взаимодействия не ожидается. Совместное применение барицитиниба с циклоспорином (ингибитор Pgp/BCRP) или метотрексатом (субстрат ряда транспортеров, включая OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 и MRP4), не оказывало клинически значимого воздействия на экспозицию барицитиниба.

Изоферменты цитохрома P450

В исследованиях клинической фармакологии совместное применение барицитиниба с кетоконазолом (сильным ингибитором CYP3A) не приводило к клинически значимому влиянию на фармакокинетику барицитиниба. Применение барицитиниба в комбинации с флуконазолом (умеренным ингибитором CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) или рифампицином

(сильным индуктором CYP3A) не приводило к клинически значимым изменениям экспозиции барицитиниба.

Средства, регулирующие уровень кислотность желудочного сока

Повышение уровня кислотности желудочного сока при применении омепразола не привело к клинически значимому влиянию на экспозицию барицитиниба.

Транспортёры

При проведении исследований клинической фармакологии клинически значимого взаимодействия при совместном применении барицитиниба с дигоксином (субстрат Pgp) или метотрексатом (субстрат нескольких транспортёров) выявлено не было.

Изоферменты цитохрома P450

Совместное применение барицитиниба с субстратами CYP3A – симвастатином, этинилэстрадиолом или левоноргестрелом – к клинически значимым изменениям фармакокинетики данных лекарственных препаратов не приводило.

Специальные предупреждения

Специальные предупреждения и меры предосторожности при применении ЛП

Инфекции

Перед тем, как назначить терапию пациентам с активной формой инфекционного заболевания, либо с хроническими или рецидивирующими инфекциями необходимо тщательно оценить соотношение пользы и рисков, связанных с применением препарата Баристан. При развитии инфекции необходимо осуществлять тщательное наблюдение за состоянием пациента и временно прекратить терапию препаратом Баристан при отсутствии у пациента ответа на стандартную терапию. Не следует возобновлять терапию препаратом Баристан до разрешения инфекции.

Туберкулез

Перед началом терапии препаратом Баристан необходимо провести скрининг пациента на туберкулез (ТБ). Баристан не следует применять у пациентов с активной формой туберкулеза. Необходимо рассмотреть возможность проведения противотуберкулезной терапии до начала применения препарата Баристан у пациентов с латентной формой ТБ, ранее не получавших лечение.

Гематологические нарушения

Не следует начинать терапию или необходимо временно приостановить прием препарата у пациентов, у которых в ходе стандартного наблюдения было выявлено снижение следующих показателей: ANC $< 1 \times 10^9$ клеток/л, ALC $< 0,5 \times 10^9$ клеток/л или Hb < 8 г/дл. Риск развития лимфоцитоза повышен у пожилых пациентов с ревматоидным артритом. Были зарегистрированы данные о редких случаях развития лимфопролиферативных нарушениях.

Реактивация вирусной инфекции

При развитии у пациента опоясывающего лишая терапия препаратом Баристан следует временно прекратить до разрешения данного эпизода.

Перед началом терапии препаратом Баристан следует провести скрининг на наличие вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями.

При обнаружении ДНК ВГВ следует проконсультироваться с гепатологом о необходимости прекращения лечения.

Вакцинация

Данные о реакции на вакцинацию живыми вакцинами у пациентов, получающих барицитиниб, отсутствуют. Не рекомендуется использование живых ослабленных вакцин во время или непосредственно перед проведением терапии препаратом Баристан. Перед началом терапии препаратом Баристан, пациентам рекомендуется получить все прививки в соответствии с действующими руководствами по иммунизации.

Липиды

Через 12 недель после начала применения препарата Баристан необходимо проводить оценку липидного профиля у пациентов, после чего следует проводить лечение в

соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией. Влияние повышения данных показателей липидов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не установлено.

Повышение уровней печеночных трансаминаз

При выявлении повышения уровней АЛТ или АСТ в процессе стандартного ведения пациентов и при подозрении на поражение печени, обусловленное применением препарата, следует временно прекратить прием препарата Баристан до тех пор, пока не будет исключен данный диагноз.

Злокачественные образования

У пациентов с ревматоидным артритом повышается риск развития злокачественных новообразований, включая риск образования лимфомы.

Применение иммуномодулирующих лекарственных препаратов может привести к увеличению риска возникновения новообразований, включая риск образования лимфомы.

Венозная тромбоэмболия

Были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, принимающих барицитиниб. Препарат Баристан следует назначать с осторожностью у пациентов с факторами риска развития ТГВ/ЛЭ, например, у пациентов пожилого возраста, с ожирением, с ТГВ/ЛЭ в анамнезе или у пациентов, проходящих оперативное лечение и иммобилизацию. При появлении клинических признаков ТГВ/ЛЭ следует прекратить терапию препаратом Баристан, незамедлительно провести оценку состояния пациента с последующим проведением надлежащего лечения.

Повышенная чувствительность

В ходе пострегистрационного применения были зарегистрированы случаи развития реакций гиперчувствительности, связанных с применением барицитиниба. При развитии любой серьезной аллергической или анафилактической реакции следует немедленно прекратить прием барицитиниба.

Дивертикулит

Барицитиниб следует применять с осторожностью пациентам с дивертикулярной болезнью, в особенности пациентам, которые регулярно принимают сопутствующие препараты, связанные с повышенным риском дивертикулита: нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды и опиоиды. Пациенты, у которых наблюдаются новые абдоминальные признаки и симптомы, должны быть незамедлительно обследованы для раннего выявления дивертикулита или перфорации желудочно-кишечного тракта.

Возможный риск, связанный с применением ЛПП у пациентов различных возрастных групп

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения препарата у пациентов от 75 лет и старше весьма ограничен, поэтому рекомендуемая начальная доза препарата у данной группы пациентов составляет 2 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Не рекомендуется применять препарат Баристан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендуемая доза препарата у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин составляет 2 мг один раз в сутки. Не рекомендуется применять препарат Баристан у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Баристан у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет еще не установлены. Данные отсутствуют.

Во время беременности или лактации

Применение препарата Баристан в период беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и, как минимум, в течение недели после лечения. При наступлении беременности во время терапии препаратом Баристан, родителей необходимо проинформировать о возможном риске для плода.

Неизвестно, проникают ли барицитиниб или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных и младенцев, поэтому препарат Баристан не следует применять в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращения приема препарата Баристан с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Баристан не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Передозировка

В ходе клинических исследований разовые дозы до 40 мг и многократные дозы до 20 мг в сутки в течение 10 дней не оказывали токсического воздействия. Наблюдаемые нежелательные реакции были сопоставимы с теми, которые были зарегистрированы при применении более низких доз препарата, не было выявлено никакой специфической токсичности. Данные фармакокинетического исследования применения однократной дозы 40 мг у здоровых добровольцев показывают, что более 90% вводимой дозы выводится из организма в течение 24 часов. В случае передозировки рекомендуется следить за наличием у пациента признаков и симптомов нежелательных реакций. В случае развития нежелательных реакций необходимо проводить соответствующее лечение.

Форма выпуска

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг, №30, помещены в белую пластиковую банку, пластинка со слоем силикагеля упакована в картонную коробку вместе с листком-вкладышем.

Условия хранения

При температуре ниже 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Новамед фармасютикалс (Pvt) Ltd. 28 км, ул. Ферозепур, г. Лахор, Пакистан.

Произведено для:

СИНЕРДЖИ ГЛОБАЛ ИМПЕКС ЛИМИТЕД
43, Ватерфорд драйв, юнит №208 гуилф 0J6. Онтарио, Канада.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Кыргызской Республики

ОсОО «СИНЕРДЖИ ГЛОБАЛ ФАРМ»

г. Бишкек, ж/м Ак-Босого, ул. Профессора Зимы, 208.