

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete
Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete
Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg abrocitiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,37 mg laktoza hidrata.

Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg abrocitiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,73 mg laktoza hidrata.

Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg abrocitiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5,46 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, približno 11 mm dugačka i 5 mm široka ovalna tableta s utisnutim znakom „PFE“ na jednoj strani i „ABR 50“ na drugoj.

Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, okrugla tableta, promjera približno 9 mm, s utisnutim znakom „PFE“ na jednoj strani i „ABR 100“ na drugoj.

Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, približno 18 mm dugačka i 8 mm široka ovalna tableta s utisnutim znakom „PFE“ na jednoj strani i „ABR 200“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cibinqo je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih osoba koje su kandidati za sistemsku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i pratiti ga zdravstveni radnik iskusan u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

Doziranje

Preporučena početna doza je 200 mg jedanput na dan.

- Početna doza od 100 mg jedanput na dan preporučena je za bolesnike u dobi ≥ 65 godina. Za druge bolesnike koji mogu imati koristi od početne doze od 100 mg, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.
- Doza se može smanjivati ili povećavati tijekom liječenja ovisno o podnošljivosti i djelotvornosti. Potrebno je razmotriti najnižu učinkovitu dozu za održavanje. Maksimalna dnevna doza je 200 mg.

Cibinqo se može koristiti sa ili bez topikalne terapije lijekovima za atopijski dermatitis.

U bolesnika u kojih nije dokazana terapijska korist nakon 24 tjedna potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Laboratorijsko praćenje

Tablica 1. Laboratorijsko mjerenje i smjernice za praćenje

Laboratorijsko mjerenje	Smjernice za praćenje	Radnja
Kompletna krvna slika uključujući broj trombocita, apsolutni broj limfocita (ABL), apsolutni broj neutrofila (ABN) i hemoglobin (Hb)	Prije početka liječenja, 4 tjedna nakon početka i nakon toga prema uobičajenom praćenju bolesnika.	Trombociti: Liječenje treba trajno prekinuti ako je broj trombocita $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ABL: Liječenje treba privremeno prekinuti ako je ABL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ i može se ponovno započeti kada razina ABL-a ponovno bude iznad te vrijednosti. „Liječenje treba trajno prekinuti ako se navedeno ponovi.“
		ABN: Liječenje treba privremeno prekinuti ako je ABN $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ i može se ponovno započeti kada razina ABN-a ponovno bude iznad te vrijednosti.
		Hb: Liječenje treba privremeno prekinuti ako je Hb $< 8 \text{ g/dl}$ i može se ponovno započeti kada razina Hb-a ponovno bude iznad te vrijednosti.
Parametri lipida	Prije početka liječenja, 4 tjedna nakon početka liječenja i nakon toga prema riziku od pojave	Bolesnike je potrebno pratiti prema kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju.

Tablica 1. Laboratorijsko mjerenje i smjernice za praćenje

Laboratorijsko mjerenje	Smjernice za praćenje	Radnja
	kardiovaskularne bolesti u bolesnika i kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju.	

Početak liječenja

Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika s brojem trombocita $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ABL-om $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, ABN-om $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ili u kojih je vrijednost hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (vidjeti dio 4.4).

Privremeni prekid doziranja

Ako se u bolesnika pojavi ozbiljna infekcija, sepsa ili oportunistička infekcija, potrebno je razmotriti privremeni prekid doziranja dok se infekcija ne stavi pod kontrolu (vidjeti dio 4.4).

Možda će biti potreban privremeni prekid doziranja za liječenje odstupanja u laboratorijskim nalazima, kako je opisano u tablici 1.

Propuštene doze

Ako je doza propuštena, bolesnike treba savjetovati da uzmu dozu što je prije moguće, osim ako je preostalo manje od 12 sati prije sljedeće doze, jer u tom slučaju bolesnici ne smiju uzeti propuštenu dozu. Nakon toga doziranje treba nastaviti u redovito, predviđeno vrijeme.

Interakcije

U bolesnika koji primaju dvostruke snažne inhibitore enzima CYP2C19 i umjerene inhibitore enzima CYP2C9 ili samo snažne inhibitore CYP2C19 (npr. fluvoksamin, flukonazol, fluoksetin i tiklopidin) preporučena doza se treba prepoloviti na 100 mg ili 50 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobno liječenje umjerenim ili snažnim induktorima enzima CYP2C19/CYP2C9 (npr. rifampicin, apalutamid, efavirenz, enzalutamid, fenitoin) (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika koji primaju lijekove za smanjenje želučane kiseline (npr. antacide, inhibitore protonske pumpe i antagoniste H₂-receptora), potrebno je razmotriti dozu od 200 mg abrocitiniba jedanput na dan (vidjeti dio 4.5)

Posebne populacije*Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, tj. procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) od 60 do $< 90 \text{ ml/min}$.

U bolesnika s umjerenim (eGFR 30 do $< 60 \text{ ml/min}$) oštećenjem funkcije bubrega preporučena doza abrocitiniba se treba prepoloviti na 100 mg ili 50 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s teškim (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) oštećenjem funkcije bubrega preporučena početna doza je 50 mg jedanput na dan. Maksimalna dnevna doza je 100 mg (vidjeti dio 5.2).

Abrocitinib nije ispitivan u bolesnika sa završnom fazom bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim (Child Pugh A) ili umjerenim (Child Pugh B) oštećenjem funkcije jetre. Abrocitinib je kontraindiciran u bolesnika s teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Preporučena početna doza za bolesnike u dobi ≥ 65 godina je 100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cibinquo u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Cibinquo je ispitivan u adolescenata u dobi od 12 do <18 godina. Međutim, zbog nalaza na kostima zabilježenih na mladim štakorima (u dobi usporedivom s 3-mjesečnom dobi u čovjeka) (vidjeti dio 5.3), potrebni su dodatni dugoročni podaci u adolescenata koji još rastu kako bi se zaključilo da koristi nadmašuju rizike. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Ovaj lijek se uzima peroralno jedanput na dan, s hranom ili bez nje, u približno isto doba svaki dan.

Uzimanje tableta s hranom može pomoći bolesnicima koji dobiju mučninu.

Tablete je potrebno progutati cijele s vodom i ne smiju se prelomiti, zdrobiti ili žvakati jer te metode nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivne ozbiljne sistemske infekcije, uključujući tuberkulozu (TBC) (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ozbiljne infekcije

Prijavljene su ozbiljne infekcije u bolesnika koji su primali abrocitinib. Najčešće ozbiljne infekcije u kliničkim ispitivanjima bile su: herpes simplex, herpes zoster i pneumonija (vidjeti dio 4.8).

Ne smije se započinjati s liječenjem u bolesnika s aktivnom, ozbiljnom sistemskom infekcijom (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je uzeti u obzir rizike i koristi liječenja prije početka primjene abrocitiniba u bolesnika:

- s kroničnom ili ponavljanom infekcijom,
- koji su bili izloženi TBC-u,
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
- koji su boravili u područjima endemskog TBC-a ili endemske mikoze odnosno putovali tamo ili
- koji boluju od podležećih stanja zbog kojih mogu biti skloniji razvoju infekcija.

Bolesnike treba pomno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma infekcije tijekom i nakon liječenja abrocitinibom. Bolesnika u kojeg se pojavi nova infekcija tijekom liječenja treba podvrgnuti hitnom i potpunom dijagnostičkom testiranju te je potrebno započeti s odgovarajućom antimikrobnom terapijom. Ako bolesnik nije postigao odgovor na standardnu terapiju, treba ga pomno pratiti i privremeno prekinuti terapiju.

Tuberkuloza

Tuberkuloza je opažena u kliničkim ispitivanjima s abrocitinibom. Bolesnike treba testirati na TBC prije početka liječenja i uzeti u obzir godišnje testiranje za bolesnike u izrazito endemskim područjima za TBC. Abrocitinib se ne smije davati bolesnicima s aktivnim TBC-om (vidjeti dio 4.3). U bolesnika

s novom dijagnozom latentnog TBC-a ili prethodno neliječenog latentnog TBC-a potrebno je započeti s preventivnom terapijom za latentni TBC prije početka liječenja.

Ponovna aktivacija virusa

U kliničkim ispitivanjima prijavljena je ponovna aktivacija virusa, uključujući ponovnu aktivaciju virusa herpesa (npr. herpes zoster, herpes simplex) (vidjeti dio 4.8). Stopa infekcija herpes zosterom bila je veća u bolesnika koji su liječeni s dozom od 200 mg, u dobi od 65 godina i starijih, s herpes zosterom u povijesti bolesti, s potvrđenim $ABL < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ prije ponovne aktivacije virusa te u bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom na početku ispitivanja (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika pojavi herpes zoster, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja dok se epizoda ne povuče.

Potrebno je provesti testiranje na virusni hepatitis u skladu s kliničkim smjernicama prije početka terapije i tijekom terapije. Bolesnici u kojih je postojao dokaz aktivne infekcije hepatitisom B ili hepatitisom C (pozitivan nalaz PCR testa na hepatitis C) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.2). Bolesnici koji su bili negativni na površinski antigen hepatitisa B, pozitivni na protutijela na sržni antigen hepatitisa B i pozitivni na površinsko protutijelo na hepatitis B testirani su na DNA virusa hepatitisa B (HBV). Bolesnici kod kojih je razina DNA HBV-a bila iznad donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLQ) bili su isključeni. Bolesnici koji su bili negativni na DNA HBV-a ili je razina DNA HBV-a bila ispod LLQ-a mogli su započeti s liječenjem, ali se kod takvih bolesnika mjerila razina DNA HBV-a. Ako se pronađe DNA HBV-a, potrebno je posavjetovati se sa specijalistom za jetru.

Cijepljenje

Nema dostupnih podataka o odgovoru na cjepivo u bolesnika koji su primali abrocitinib. Treba izbjegavati primjenu živih, atenuiranih cjepiva tijekom ili neposredno prije liječenja. Preporučuje se da bolesnici prime sva cjepiva, uključujući profilaktička cjepiva protiv herpes zoster, prema trenutnim smjernicama za cijepljenje, prije početka liječenja ovim lijekom.

Trombotički događaji uključujući plućnu emboliju

Prijavljeni su događaji duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) u bolesnika koji su primali abrocitinib (vidjeti dio 4.8). Abrocitinib treba oprezno koristiti u bolesnika u kojih postoji visok rizik od pojave DVT-a/PE-a. Čimbenici rizika koje treba uzeti u obzir kod određivanja rizika od pojave DVT-a/PE-a u bolesnika uključuju stariju dob, pretilost, DVT/PE u anamnezi, protrombotički poremećaj, primjenu kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstava ili hormonske nadomjesne terapije, bolesnike koji su podvrgnuti većoj operaciji ili produženoj imobilizaciji. Ako se pojave kliničke značajke DVT-a/PE-a, liječenje treba trajno prekinuti, a bolesnike što prije procijeniti, nakon čega slijedi odgovarajuće liječenje.

Zloćudna bolest (uključujući nemelanomski rak kože)

Zloćudne bolesti, uključujući nemelanomski rak kože, zabilježene su u kliničkim ispitivanjima s abrocitinibom. Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se ocijenila moguća veza između izloženosti abrocitinibu i pojave zloćudnih bolesti. U tijeku su dugoročne procjene sigurnosti primjene.

Trebaju se uzeti u obzir rizici i koristi liječenja abrocitinibom prije njegovog uvođenja u bolesnika s poznatom zloćudnom bolesti, isključujući uspješno liječen nemelanomski rak kože ili rak vrata maternice *in situ*, ili prilikom razmatranja nastavka terapije u bolesnika u kojih se pojavila zloćudna bolest. Preporučuje se periodički pregled kože u bolesnika u kojih postoji povećan rizik od raka kože.

Hematološke abnormalnosti

Zabilježeni su potvrđeni $ABL < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ i broj trombocita $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ u manje od 0,5 % bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Liječenje abrocitinibom se ne smije započinjati u bolesnika s brojem trombocita $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ABL\text{-om} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ABN\text{-om} < 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ili u kojih je vrijednost hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (vidjeti dio 4.2). Treba pratiti

kompletnu krvnu sliku 4 tjedna nakon početka terapije i nakon toga prema uobičajenom praćenju bolesnika (vidjeti tablicu 1).

Lipidi

Povećanja u parametrima lipida u krvi ovisna o dozi zabilježena su u bolesnika liječenih abrocitinibom u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.8). Parametre lipida treba procijeniti približno 4 tjedna nakon početka terapije i nakon toga prema riziku od pojave kardiovaskularne bolesti u bolesnika (vidjeti tablicu 1). Nije utvrđen učinak takvih povišenja u parametrima lipida na popratnu kardiovaskularnu bolest i smrtnost. Potrebno je dodatno pratiti bolesnike s abnormalnim vrijednostima parametara lipida i liječiti ih prema kliničkim smjernicama zbog poznatih kardiovaskularnih rizika povezanih s hiperlipidemijom. U bolesnika s velikim opterećenjem čimbenicima kardiovaskularnog rizika potrebno je uzeti u obzir rizike i koristi primjene abrocitiniba u odnosu na rizike i koristi drugih dostupnih terapija za atopijski dermatitis. Ako je odabran abrocitinib, potrebne su intervencije za upravljanje koncentracijama lipida prema kliničkim smjernicama.

Starije osobe

Profil sigurnosti opažen u starijih bolesnika bio je sličan profilu sigurnosti odrasle populacije uz sljedeće iznimke: veći udio bolesnika u dobi od 65 godina i starijih prekinuo je sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima i bio je skloniji razvoju ozbiljnih nuspojava, u usporedbi s mlađim bolesnicima; bolesnici u dobi od 65 godina i stariji bili su skloniji nižim vrijednostima trombocita i ABL-a; stopa incidencije herpes zostera u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih bila je veća od one zabilježene u mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.8). Ograničeni su podaci u bolesnika starijih od 75 godina.

Imunosupresivna stanja ili lijekovi

Bolesnici s poremećajima imunodeficijenije ili srodnikom u prvom koljenu s nasljednom imunodeficijenijom bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja te nisu dostupni podaci o tim bolesnicima.

Nije ispitana kombinacija s biološkim imunomodulatorima ni potentnim imunosupresivima kao što su ciklosporin ili drugi inhibitori Janus kinaze (JAK). Ne preporučuje se njihova istodobna primjena s abrocitinibom jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije.

Pomoćne tvari

Laktoza hidrat

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na farmakokinetiku abrocitiniba

Abrocitinib se pretežno metabolizira putem enzima CYP2C19 i CYP2C9, a manjim dijelom putem enzima CYP3A4 i CYP2B6, dok se njegovi aktivni metaboliti izlučuju putem bubrega i supstrati su transportera organskih aniona 3 (OAT3). Stoga na izloženost abrocitinibu i/ili njegovim aktivnim metabolitima mogu utjecati lijekovi koji inhibiraju ili induciraju navedene enzime i transporter. Prilagodbe doze prema potrebi prikazane su u dijelu 4.2.

Istodobna primjena s inhibitorima enzima CYP2C19/CYP2C9

Kada se 100 mg abrocitiniba primjenjivalo istodobno s fluvoksaminom (snažnim inhibitorom enzima CYP2C19 i umjerenim inhibitorom enzima CYP3A) ili flukonazolom (snažnim inhibitorom enzima CYP2C19, umjerenim inhibitorom enzima CYP2C9 i CYP3A), opseg izloženosti aktivnom dijelu abrocitiniba (vidjeti dio 5.2) povećao se za 91 % odnosno 155 %, u usporedbi s primjenom samog abrocitiniba (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s induktorima enzima CYP2C19/CYP2C9

Primjena 200 mg abrocitiniba nakon višekratnih doza rifampicina, snažnog induktora enzima CYP, dovela je do smanjenja izloženosti aktivnom dijelu abrocitiniba za približno 56 % (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s inhibitorima OAT3

Kada se abrocitinib u dozi od 200 mg primjenjivao istodobno s probenecidom, inhibitorom OAT3, izloženost aktivnom dijelu abrocitiniba povećala se za približno 66 %. To nije klinički značajno te nije potrebna prilagodba doze.

Istodobna primjena s lijekovima koji povećavaju želučane pH-vrijednosti

Kada se abrocitinib u dozi od 200 mg primjenjivao istodobno s antagonistom H₂-receptora, famotidinom u dozi od 40 mg, izloženost aktivnom dijelu abrocitiniba smanjila se za približno 35%. Učinak povećavanja želučane pH-vrijednosti pomoću antacida ili inhibitora protonske pumpe (omeprazola) na farmakokinetiku abrocitiniba nije ispitan i može biti sličan učinku primijećenom s famotidinom. Potrebno je razmotriti veću dozu, 200 mg dnevno, u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji povećavaju želučani pH jer oni mogu smanjiti djelotvornost abrocitiniba.

Potencijal abrocitiniba da utječe na farmakokinetiku drugih lijekova

Nisu zabilježeni klinički značajni učinci abrocitiniba u ispitivanjima interakcije s peroralnim kontracepcijskim sredstvima (npr. etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro abrocitinib je inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena dabigatraneteksilata (supstrata P-gp-a) s jednokratnom dozom abrocitiniba od 200 mg povećala je vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} dabigatrana za približno 53 % odnosno 40 %, u usporedbi sa samostalnom primjenom. Nužan je oprez prilikom istodobne primjene abrocitiniba s dabigatranom.

Nije ocijenjen učinak abrocitiniba na farmakokinetiku drugih supstrata P-gp-a. Nužan je oprez jer se mogu povećati razine supstrata P-gp-a s uskim terapijskim indeksom, kao što je digoksin.

In vitro abrocitinib je inhibitor enzima CYP2C19. Istodobna primjena abrocitiniba u dozi od 200 mg jedanput na dan s jednokratnom dozom omeprazola od 10 mg povećala je vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} omeprazola za približno 189 % odnosno 134 %, što ukazuje na to da je abrocitinib umjereni inhibitor enzima CYP2C19. Nužan je oprez kada se abrocitinib istodobno koristi s lijekovima s uskim terapijskim indeksom koji se primarno metaboliziraju pomoću enzima CYP2C19 (npr. S-mefenitoin i klopidogrel). Za druge lijekove koji se primarno metaboliziraju pomoću enzima CYP2C19 može biti potrebna prilagodba doze, u skladu s njihovim informacijama o lijeku (npr. citalopram, klobazam, escitalopram i selumetinib).

Istodobna primjena abrocitiniba u dozi od 200 mg jedanput na dan s jednokratnom dozom kofeina od 100 mg povećala je vrijednost AUC_{inf} kofeina za 40 % uz izostanak učinka na C_{max}, što ukazuje na to da je abrocitinib blagi inhibitor enzima CYP1A2. Ne može se dati opća preporuka o prilagodbi doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Potrebno je upozoriti žene reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 1 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Cibinqo. Treba poticati planiranje i sprječavanje trudnoće u žena reproduktivne dobi.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni abrocitiniba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Pokazalo se da abrocitinib uzrokuje embrio-fetalnu smrtnost u gravidnih ženki štakora i kunića, skeletne varijacije u fetusa gravidnih ženki štakora i kunića te da utječe na porođaj i peri/postnatalni razvoj u štakora (vidjeti dio 5.3). Lijek Cibinqo kontraindiciran je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti abrocitiniba u majčinom mlijeku u ljudi, učincima na dojenče ili učincima na proizvodnju mlijeka. Abrocitinib se izlučivao u mlijeko štakorica. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad te je lijek Cibinqo kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Na temelju nalaza u štakora peroralna primjena lijeka Cibinqo može dovesti do privremeno smanjene plodnosti u ženki reproduktivne dobi. Učinci na plodnost ženki štakora bili su reverzibilni 1 mjesec nakon prekida peroralne primjene abrocitiniba (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Cibinqo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljene nuspojave su: mučnina (15,1 %), glavobolja (7,9 %), akne (4,8 %), herpes simplex (4,2 %), povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi (3,8 %), povraćanje (3,5 %), omaglica (3,4 %) i bol u gornjem abdomenu (2,2 %). Najčešće ozbiljne nuspojave su infekcije (0,3 %) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Ukupno je 3582 bolesnika bilo liječeno abrocitinibom u kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa. Među njima je bilo 2784 bolesnika (što predstavlja izloženost od 3006 bolesnik-godina) liječenih dosljednim režimom doziranja od 100 mg (1023 bolesnika) ili 200 mg (1761 bolesnik) abrocitiniba. Bio je 1451 bolesnik s najmanje 48 tjedana izloženosti. Integrirano je pet placebom kontroliranih ispitivanja (703 bolesnika na 100 mg jedanput na dan, 684 bolesnika na 200 mg jedanput na dan i 438 bolesnika na placebo) kako bi se ocijenila sigurnost primjene abrocitiniba u usporedbi s placebom u trajanju do 16 tjedana.

U tablici 2 navedene su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		herpes simplex ^a herpes zoster ^b	upala pluća
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija limfopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperlipidemija ^c
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja omaglica	
Krvožilni poremećaji			trombotički događaji uključujući plućnu emboliju ^d
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje bol u gornjem abdomenu	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne	
Pretrage		povećana razina kreatin-fosfokinaze > 5 × GGN ^e	

a. Herpes simplex uključuje oralni herpes, oftalmički herpes simplex, genitalni herpes i herpes dermatitis.

b. Herpes zoster uključuje oftalmički herpes zoster.

c. Hiperlipidemija uključuje dislipidemiju i hiperkolesterolemiju.

d. Trombotički događaji uključuju duboku vensku trombozu.

e. Uključuje promjene otkrivene tijekom laboratorijskog praćenja (vidjeti tekst u nastavku).

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 16 tjedana, prijavljene su infekcije u 27,4 % bolesnika liječenih placebom i u 34,9 % i 34,8 % bolesnika liječenih abrocitinibom u dozi od 100 mg, odnosno 200 mg. Većina infekcija bila je blaga ili umjerena. Postotci bolesnika koji su prijavili nuspojave povezane s infekcijom u skupinama koje su primale doze od 200 mg i 100 mg, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, bili su sljedeći: herpes simplex (4,2 % i 2,8 % naspram 1,4 %), herpes zoster (1,2 % i 0,6 % naspram 0 %), pneumonija (0,1 % i 0,1 % naspram 0 %). Herpes simplex se pojavljivao češće u bolesnika s herpes simplexom ili ekzema herpeticumom u anamnezi. Većina događaja herpes zoster uključivala je jedan dermatom i nisu bili ozbiljni. Većina oportunističkih infekcija bili su slučajevi herpes zoster (0,61 na 100 bolesnik-godina u skupini s abrocitinibom od 100 mg i 1,23 na 100 bolesnik-godina u skupini s abrocitinibom od 200 mg), pri čemu je većina njih bila slučaj kožne infekcije koja obuhvaća više dermatoma i nije bila ozbiljna. Među svim bolesnicima liječenim u kliničkim ispitivanjima s dosljednim režimom doziranja od 100 mg ili 200 mg abrocitiniba, uključujući i dugoročni produžetak ispitivanja, stopa incidencije herpes zoster je u bolesnika liječenih abrocitinibom u dozi od 200 mg (4,83 na 100 bolesnik-godina) bila veća od one u bolesnika liječenih abrocitinibom u dozi od 100 mg (2,39 na 100 bolesnika-godina). Stopa incidencije herpes zoster bila je također veća u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (HR 3,68), u bolesnika s herpes zosterom u povijesti bolesti (HR 3,61), u bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom na početku ispitivanja (HR 1,28) i potvrđenim ABL < 1.0 × 10³/mm³ prije događaja herpes zoster (HR 1,84) (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontroliranim ispitivanjima, u trajanju do 16 tjedana, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 1,81 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih placebom, 3,32 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih sa 100 mg i 1,12 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih sa 200 mg. Među svim bolesnicima liječenim u kliničkim ispitivanjima s dosljednim režimom doziranja od 100 mg ili 200 mg abrocitiniba, uključujući dugoročni produžetak ispitivanja, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 2,43 na

100 bolesnik-godina kod liječenih sa 100 mg i 2,46 na 100 bolesnik-godina kod liječenih sa 200 mg. Najčešće prijavljene ozbiljne infekcije bile su: herpes simplex, herpes zoster i pneumonija (vidjeti dio 4.4).

Trombotički događaji uključujući plućnu emboliju

Među svim bolesnicima liječenim u kliničkim ispitivanjima s dosljednim režimom doziranja od 100 mg ili 200 mg abrocitiniba, uključujući dugoročni produžetak ispitivanja, stopa plućne embolije iznosila je 0,17 na 100 bolesnik-godina za 200 mg i 0,08 na 100 bolesnik-godina za 100 mg. Stopa duboke venske tromboze iznosila je 0,11 na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala 200 mg i 0 na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala 100 mg (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija

U placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 16 tjedana, liječenje se povezivalo sa smanjenjem u broju trombocita povezanim s dozom. Maksimalni učinak na trombocite zabilježen je u roku od 4 tjedna, nakon čega bi se broj trombocita vraćao na početne vrijednosti unatoč nastavljenoj terapiji. Potvrđeni brojevi trombocita $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ prijavljeni su u 0,1 % bolesnika izloženih dozi od 200 mg i u 0 bolesnika liječenih dozom od 100 mg ili placebom. Među svim bolesnicima liječenim u kliničkim ispitivanjima s dosljednim režimom doziranja od 100 mg ili 200 mg abrocitiniba, uključujući dugoročni produžetak ispitivanja, stopa potvrđenih brojeva trombocita $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ bila je 0,17 na 100 bolesnika-godina za 200 mg i 0 na 100 bolesnika-godina za 100 mg te su se najčešće pojavljivali u 4. tjednu. Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji imali su višu stopu brojeva trombocita $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vidjeti dio 4.4).

Limfopenija

U placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 16 tjedana, potvrđeni ABL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ pojavio se u 0,3% bolesnika liječenih sa 200 mg i 0 % bolesnika liječenih sa 100 mg ili placebom. Oba slučaja pojavila su se u prva 4 tjedna izloženosti. Među svim bolesnicima liječenim u kliničkim ispitivanjima s dosljednim režimom doziranja od 100 mg ili 200 mg abrocitiniba, uključujući dugoročni produžetak ispitivanja, stopa potvrđenog ABL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ bila je 0,56 na 100 bolesnik-godina za 200 mg i 0 na 100 bolesnik-godina za 100 mg, najviša stopa opažena je u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 4.4).

Povećanja razina lipida

U 4. tjednu je u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 16 tjedana došlo do povećanja razine lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL), ukupnog kolesterola i lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL) povezanog s dozom, u odnosu na placebo, koje se održalo sve do zadnjeg posjeta tijekom razdoblja liječenja. Nije bilo značajne promjene u omjeru LDL/HDL-a u bolesnika liječenih abrocitinibom u odnosu na bolesnike liječene placebom. Događaji povezani s hiperlipidemijom pojavili su se u 0,4 % bolesnika izloženih abrocitinibu u dozi od 100 mg, 0,6 % bolesnika izloženih dozi od 200 mg i 0 % bolesnika izloženih placebo (vidjeti dio 4.4).

Povećanja razine kreatin fosfokinaze

U placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 16 tjedana došlo je do značajnog povećanja u vrijednostima kreatin fosfokinaze ($> 5 \times \text{GGN}$) u 1,8 % bolesnika liječenih placebom, 1,8 % bolesnika liječenih sa 100 mg odnosno 3,8 % bolesnika liječenih sa 200 mg abrocitiniba. Većina povećanja bila je prolazna i nijedna od njih nije dovela do prekida primjene lijeka.

Mučnina

U placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 16 tjedana prijavljena je mučnina u 1,8 % bolesnika liječenih placebom i u 6,3 % i 15,1 % bolesnika liječenih lijekom u dozi od 100 mg odnosno 200 mg. Do prekida primjene lijeka zbog mučnine došlo je u 0,4 % bolesnika liječenih abrocitinibom. Među bolesnicima s mučninom, 63,5 % bolesnika imalo je pojavu mučnine u prvom tjednu terapije. Medijan trajanja mučnine iznosio je 15 dana. Većina slučajeva bila je blage do umjerene težine.

Pedijatrijska populacija

Ukupno 635 adolescenata (od 12 do manje od 18 godina) liječeno je abrocitinibom u kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa, što predstavlja izloženost od 851,5 bolesnik-godina. Sigurnosni profil primijećen u adolescenata u kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa bio je sličan onom u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima se lijek Cibinqo primjenjivao do jednokratne peroralne doze od 800 mg i 400 mg svaki dan tijekom 28 dana. Nuspojave su bile usporedive s onima opaženima kod primjene nižih doza i nisu utvrđene nikakve posebne toksičnosti. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika radi moguće pojave znakova i simptoma nuspojava (vidjeti dio 4.8). Liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Ne postoji poseban protulijek za predoziranje ovim lijekom.

Farmakokinetički podaci do i uključujući jednokratnu peroralnu dozu od 800 mg u zdravih odraslih dobrovoljaca pokazuju da se očekuje da će se više od 90 % primijenjene doze izlučiti u roku od 48 sati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali dermatološki pripravci, lijekovi za dermatitis, isključujući kortikosteroide; ATK oznaka: D11AH08

Mehanizam djelovanja

Abrocitinib je inhibitor Janus kinaze (JAK)1. JAK-ovi su unutarstanični enzimi koji prenose signale koji proizlaze iz interakcija citokina ili čimbenika rasta i receptora na staničnoj membrani kako bi utjecali na stanične procese hematopoeze i funkciju imunskih stanica. JAK-ovi fosforiliraju i aktiviraju prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT) koji moduliraju unutarstaničnu aktivnost uključujući gensku ekspresiju. Inhibicija JAK1-a modulira signalne putove sprječavanjem fosforilacije i aktivacije STAT-ova.

U biokemijskim testovima abrocitinib ima selektivnost za JAK1 u odnosu na druge 3 izoforme JAK-a, JAK2 (28-struka), JAK3 (> 340-struka) i tirozin kinazu 2 (TYK2, 43-struka). U staničnom okruženju daje prednost inhibiranju fosforilacije STAT-ova izazvane citokinima, signaliziranjem putem parova koji uključuju JAK1, i zadržava signaliziranje putem parova JAK2/JAK2 ili JAK2/TYK2. Trenutno nije poznat značaj selektivne enzimске inhibicije specifičnih JAK enzima za klinički učinak.

Farmakodinamički učinci

Klinički biomarkeri

Liječenje abrocitinibom bilo je povezano sa smanjenjem biomarkera upale u serumu, ovisnim o dozi, u atopijskom dermatitisu [interleukin-31 (IL-31), interleukin-22 (IL-22), broj eozinofila te timusom i aktivacijski regulirani kemokin (TARC)], signaliziranja putem JAK1-a [broj stanica ubojica (engl.

natural killer, NK) i interferonom gama-inducirani protein 10 (IP-10)] ili s oboje [visoko osjetljivi C-reaktivni protein]. Te promjene su bile reverzibilne nakon prekida liječenja.

Srednja vrijednost apsolutnog broja limfocita povećala se do 2. tjedna nakon početka liječenja abrocitinibom i vratila se na početne vrijednosti do 9. mjeseca liječenja. U većine bolesnika se ABL održao unutar referentnog raspona. Liječenje abrocitinibom bilo je povezano s povećanjem broja B stanica ovisnim o dozi i smanjenjem broja NK stanica ovisnim o dozi. Nije poznat klinički značaj navedenih promjena u broju B stanica i NK stanica.

Elektrofiziologija srca

Učinak abrocitiniba na Qtc interval ispitan je u ispitanika koji su primili jednokratnu dozu veću od terapijske doze abrocitiniba od 600 mg u placebom i aktivnim lijekom kontroliranom cjelovitom ispitivanju QT-a. Opažen je učinak abrocitiniba na produljenje Qtc intervala ovisan o koncentraciji; srednja vrijednost (interval pouzdanosti od 90 %) produljenja Qtc intervala iznosila je 6,0 (4,52; 7,49) ms, što ukazuje na izostanak klinički značajnog učinka abrocitiniba na Qtc interval pri ispitivanoj dozi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost abrocitiniba kao monoterapije i u kombinaciji s osnovnim liječenjem topikalnim lijekovima tijekom 12-16 tjedna ocijenjene su u 1616 bolesnika u 3 pivotalna randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 (MONO-1, MONO-2 i COMPARE). Uz to su djelotvornost i sigurnost abrocitiniba u monoterapiji tijekom 52 tjedna (s mogućnošću „spasonosnog“ liječenja u bolesnika u kojih su se simptomi pogoršali) ocijenjene u 1233 bolesnika u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju uvodnog liječenja s naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije, faze 3 (REGIMEN). Bolesnici koji su sudjelovali u navedena 4 ispitivanja bili su u dobi od 12 godina i više s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom definiranim općom ocjenom ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) ≥ 3 , indeksom proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) ≥ 16 , zahvaćenošću površine tijela ≥ 10 % te vršnim rezultatom za pruritus na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, PP-NRS) ≥ 4 na početku ispitivanja prije randomizacije. Za uključivanje u ispitivanje bili su podobni bolesnici s prethodnim neodgovarajućim odgovorom, bolesnici za koje topikalna liječenja nisu bila medicinski preporučljiva ili bolesnici koji su primili sistemske terapije. Svi bolesnici koji su dovršili izvorna ispitivanja bili su podobni za uključivanje u dugoročni produžetak ispitivanja EXTEND.

Početne značajke

U placebom kontroliranim ispitivanjima (MONO-1, MONO-2, COMPARE) i otvorenom ispitivanju uvodnog liječenja s naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije (REGIMEN), u svim ispitivanim skupinama 41,4 % do 51,1 % bile su žene, 59,3 % do 77,8 % bili su pripadnici bijele rase, 15,0 % do 33,0 % bili su osobe azijskog porijekla, dok je 4,1 % do 8,3 % bilo pripadnika crne rase, a srednja vrijednost dobi je iznosila 32,1 do 37,7 godina. Ukupno je 134 bolesnika u dobi od 65 godina i više bilo uključeno u navedena ispitivanja. U tim ispitivanjima je 32,2 % do 40,8 % bolesnika imalo početni IGA 4 (teški atopijski dermatitis), dok je 41,4 % do 59,5 % bolesnika primilo prethodno sistemsko liječenje za atopijski dermatitis. Početna srednja vrijednost rezultata EASI kretala se u rasponu od 28,5 do 30,9, početni PP-NRS se kretao u rasponu od 7,0 do 7,3, dok se početni indeks kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) kretao u rasponu od 14,4 do 16,0.

Klinički odgovor

Ispitivanja 12-tjedne monoterapije (MONO-1, MONO-2) i 16-tjedne kombinirane terapije (COMPARE)

U 12. ili 16. tjednu je značajno veći udio bolesnika postigao obje mjere primarnog ishoda IGA 0 ili 1 i/ili EASI-75 sa 100 mg ili 200 mg abrocitiniba jedanput na dan u usporedbi s placeboom (vidjeti tablicu 3 i tablicu 4).

Značajno veći udio bolesnika postigao je barem poboljšanje od 4 boda u rezultatu PP-NRS sa 100 mg ili 200 mg abrocitiniba jedanput na dan u usporedbi s placeboom. To poboljšanje je zabilježeno već u 2. tjednu i održalo se do 12. tjedna (slika 1).

U ispitivanju COMPARE superiornost abrocitiniba u dozi od 200 mg u usporedbi s dupilumabom u 2. tjednu dokazana je za udio bolesnika koji su postigli barem poboljšanje od 4 boda u rezultatu PP-NRS sa značajno većim odgovorima svrbeža opaženima već 4. dan nakon prve doze.

Učinci liječenja u podskupinama (npr. težina, dob, spol, rasa i prethodno sistemsko liječenje imunosupresivima) u ispitivanjima MONO-1, MONO-2 i COMPARE podudarali su se s rezultatima u ukupnoj ispitivanoj populaciji.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti abrocitiniba u monoterapiji u 12. tjednu

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12. tjedan			12. tjedan		
	Monoterapija abrocitinibom		placebo N=77	Monoterapija abrocitinibom		placebo N=78
200 mg jedanput na dan N=154	100 mg jedanput na dan N=156	200 mg jedanput na dan N=155		100 mg jedanput na dan N=158		
	% bolesnika s odgovorom (95 % CI)					
IGA 0 ili 1 ^a	43,8 ^e (35,9; 51,7)	23,7 ^e (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^e (30,4; 45,7)	28,4 ^e (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-75 ^b	62,7 ^e (55,1; 70,4)	39,7 ^e (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^e (53,3; 68,7)	44,5 ^e (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
PP-NRS4 ^c	57,2 ^e (48,8; 65,6)	37,7 ^e (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^e (47,2; 63,5)	45,2 ^e (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)

Kratice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); EASI=indeks proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*); IGA=opća ocjena ispitivača (engl. *Investigator Global Assessment*); N=broj randomiziranih bolesnika; PP-NRS=vršni rezultat za pruritus na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*).

- Bolesnici s odgovorom prema IGA bili su bolesnici s rezultatom „čisto“ (0) ili „gotovo čisto“ (1) (na ljestvici od 5 bodova) prema IGA i smanjenjem od ≥ 2 boda od početne vrijednosti.
- Bolesnici s odgovorom prema indeksu EASI-75 bili su bolesnici s poboljšanjem ≥ 75 % u rezultatu EASI od početne vrijednosti.
- Bolesnici s odgovorom prema PP-NRS4 bili su bolesnici s poboljšanjem ≥ 4 boda u rezultatu PP-NRS od početne vrijednosti.
- Abrocitinib primijenjen kao monoterapija.
- Statistički značajno uz prilagodbu za umnoženost naspram placeboa.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti abrocitiniba u kombinaciji s topikalnom terapijom u 12. i 16. tjednu

	COMPARE ^d							
	12. tjedan				16. tjedan			
	Abrocitinib + topikalni lijekovi		placebo + topikalni lijekovi N=131	DUP + topikalni lijekovi N=243	Abrocitinib + topikalni lijekovi		placebo + topikalni lijekovi N=131	DUP + topikalni lijekovi N=243
200 mg jedanput na dan N=226	100 mg jedanput na dan N=238	200 mg jedanput na dan N=226			100 mg jedanput na dan N=238			
	% bolesnika s odgovorom(95 % CI)							
IGA 0 ili 1 ^a	48,4 ^e (41,8; 55,0)	36,6 ^e (30,4; 42,8)	14,0 (8,0; 19,9)	36,5 (30,4; 42,6)	47,5 ^e (40,9; 54,1)	34,8 ^e (28,6; 40,9)	12,9 (7,0; 18,8)	38,8 (32,5; 45,1)
EASI-75 ^b	70,3 ^e (64,3; 76,4)	58,7 ^e (52,4; 65,0)	27,1 (19,5; 34,8)	58,1 (51,9; 64,3)	71,0 ^e (65,1; 77,0)	60,3 ^e (53,9; 66,6)	30,6 (22,5; 38,8)	65,5 (59,4; 71,6)
PP-NRS4 ^c	63,1	47,5 (40,9; 54,1)	28,9	54,5 (47,9; 61,0)	62,8	47,0 (39,5; 54,6)	28,7 (19,6; 37,9)	57,1 (50,1; 64,2)

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti abrocitiniba u kombinaciji s topikalnom terapijom u 12. i 16. tjednu

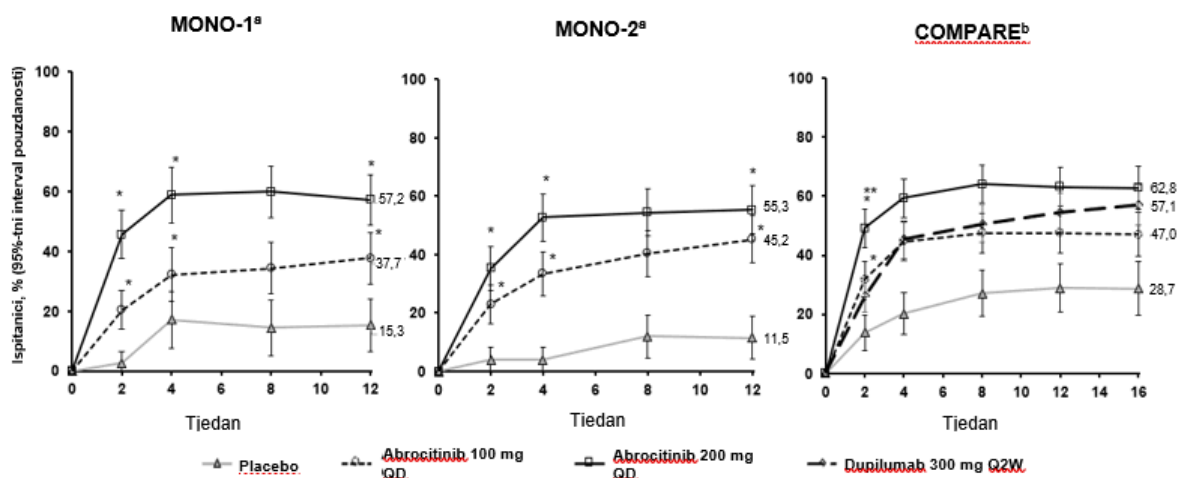
	COMPARE ^d							
	12. tjedan				16. tjedan			
	Abrocitinib + topikalni lijekovi		placebo + topikalni lijekovi N=131	DUP + topikalni lijekovi N=243	Abrocitinib + topikalni lijekovi		placebo + topikalni lijekovi N=131	DUP + topikalni lijekovi N=243
	200 mg jedanput na dan N=226	100 mg jedanput na dan N=238			200 mg jedanput na dan N=226	100 mg jedanput na dan N=238		
	(56,7; 69,6)		(20,8; 37,0)		(55,6; 70,0)			

Kratice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); DUP=dupilumab; EASI=indeks proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*); IGA=opća ocjena ispivača (engl. *Investigator Global Assessment*); N=broj randomiziranih bolesnika; PP-NRS=vršni rezultat za pruritus na brojačanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*).

- Bolesnici s odgovorom prema IGA bili su bolesnici s rezultatom „čisto“ (0) ili „gotovo čisto“ (1) (na ljestvici od 5 bodova) prema IGA i smanjenjem od ≥ 2 boda od početne vrijednosti.
- Bolesnici s odgovorom prema indeksu EASI-75 bili su bolesnici s poboljšanjem $\geq 75\%$ u rezultatu EASI od početne vrijednosti.
- Bolesnici s odgovorom prema PP-NRS4 bili su bolesnici s poboljšanjem ≥ 4 boda u rezultatu PP-NRS od početne vrijednosti.
- Abrocitinib primijenjen u kombinaciji s topikalnom terapijom.
- Statistički značajno uz prilagodbu za umnoženost naspram placeba.

Udio bolesnika koji su postigli PP-NRS4 tijekom vremena u ispitivanjima MONO-1, MONO-2 i COMPARE prikazan je na slici 1.

Slika 1. Udio bolesnika koji su postigli PP-NRS4 tijekom vremena u ispitivanjima MONO-1, MONO-2 i COMPARE



Kratice: PP-NRS=vršni rezultat za pruritus na brojačanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*); Qd=jedanput na dan; Q2W=jedanput svaka dva tjedna.

Bolesnici s odgovorom prema PP-NRS4 bili su bolesnici s poboljšanjem ≥ 4 boda u rezultatu PP-NRS od početne vrijednosti.

- Abrocitinib primijenjen kao monoterapija.
- Abrocitinib primijenjen u kombinaciji s topikalnom terapijom lijekovima.
- * Statistički značajno uz prilagodbu za umnoženost naspram placeba.
- ** Statistički značajno uz prilagodbu za umnoženost naspram dupilumaba.

Ishodi povezani sa zdravljem

U oba ispitivanja monoterapije (MONO-1 i MONO-2) i u ispitivanju kombinirane terapije (COMPARE) abrocitinib je u usporedbi s placebom u 12. tjednu značajno poboljšao ishode koje su prijavili bolesnici, uključujući svrbež, san (vizualna analogni ljestvica indeksa za procjenu težine stanja atopijskog dermatitisa - San), simptome atopijskog dermatitisa (upitnik POEM), kvalitetu života

(indeks DLQI) i simptome anksioznosti i depresije (ljestvica HADS), koji nisu bili ispravljani za umnoženost (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5. Ishodi koje su prijavili bolesnici kao rezultati monoterapije abrocitinibom i primjene abrocitiniba u kombinaciji s topikalnom terapijom u 12. tjednu

	Monoterapija						Kombinirano liječenje		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg jedanput na dan	100 mg jedanput na dan	placebo	200 mg jedanput na dan	100 mg jedanput na dan	placebo	200 mg jedanput na dan + topikalni lijekovi	100 mg jedanput na dan + topikalni lijekovi	placebo + topikalni lijekovi
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD San VAS, promjena od početne vrijednosti (95 % CI)	-3,7* (-4,2; -3,3)	-2,9* (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8* (-4,2; -3,4)	-3,0* (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)	-4,6* (-4,9; -4,3)	-3,7* (-4,0; -3,4)	-2,4 (-2,8; -2,0)
Poboljšanje rezultata DLQI-a \geq 4 boda, % bolesnika s odgovorom	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
Upitnik POEM, promjena od početne vrijednosti (95 % CI)	-10,6* (-11,8; -9,4)	-6,8* (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0* (-12,1; -9,8)	-8,7* (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)	-12,6* (-13,6; -11,7)	-9,6* (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
Ljestvica HADS Anksioznost, promjena od početne vrijednosti (95 % CI)	-2,1* (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7* (-2,2; -1,2)	-1,6* (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,6* (-2,0; -1,2)	-1,2* (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
Ljestvica HADS Depresija, promjena od početne vrijednosti (95 % CI)	-1,8* (-2,2; -1,4)	-1,4* (-1,8; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,4)	-1,4* (-1,8; -1,0)	-1,0* (-1,5; -0,6)	0,3 (-0,3; 0,9)	-1,6* (-1,9; -1,2)	-1,3* (-1,6; -0,9)	-0,3 (-0,7; 0,2)

CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); DLQI=indeks kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*); HADS=bolnička ljestvica za ocjenu tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*); N=broj randomiziranih bolesnika; POEM=upitnik za samoocjenjivanje ekcema (engl. *Patient-Oriented Eczema Measure*); SCORAD=indeks za procjenu težine stanja atopijskog dermatitisa (engl. *SCORing for AD*);

VAS=vizualna analogna ljestvica (engl. *visual analog scale*).

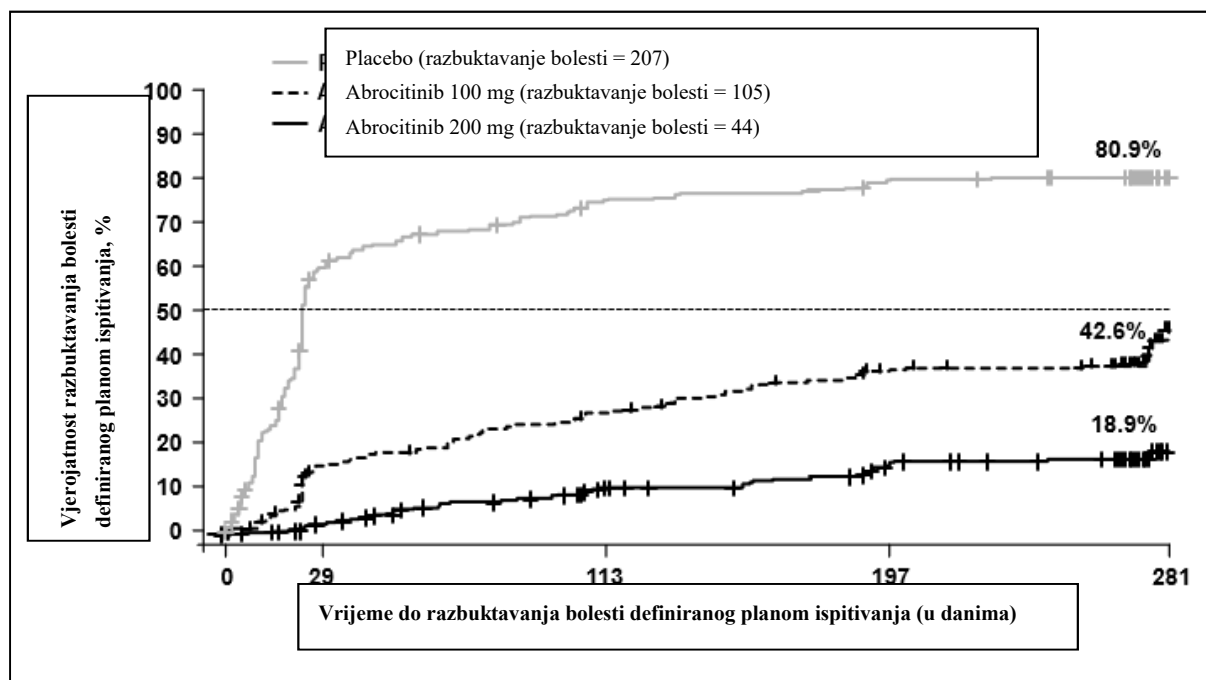
*Statistički značajno bez prilagodbe za umnoženost

Otvoreno ispitivanje uvodnog liječenja s naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije (REGIMEN)

Ukupno je 1233 bolesnika u sklopu otvorenog liječenja primalo abrocitinib u dozi od 200 mg jedanput na dan u 12-tjednoj fazi uvođenja. Od navedenih bolesnika 798 (64,7 %) njih je ispunilo kriterije bolesnika s odgovorom na terapiju (definirane kao postizanje IGA [0 ili 1] odgovora i EASI-75) i bili su randomizirani u skupine koje su primale placebo (267 bolesnika), abrocitinib u dozi od 100 mg jedanput na dan (265 bolesnika) ili abrocitinib u dozi od 200 mg jedanput na dan (266 bolesnika).

Kontinuirano liječenje (kontinuirana primjena 200 mg) te uvodna terapija i terapija održavanja (200 mg tijekom 12 tjedana nakon čega je slijedilo 100 mg) spriječili su razbuktavanje bolesti s vjerojatnošću od 81,1 % odnosno 57,4 % naspram 19,1 % među bolesnicima koji su prekinuli liječenje (randomizirani na placebo) nakon 12 tjedana uvodnog liječenja. Tristo pedeset i jedan (351) bolesnik, uključujući 16,2 % bolesnika iz skupine koja je primala 200 mg, 39,2 % iz skupine koja je primala 100 mg i 76,4 % bolesnika koji su primali placebo, primio je „spasonosni“ lijek u obliku 200 mg abrocitiniba u kombinaciji s topikalnom terapijom.

Slika 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti definiranog planom ispitivanja



Abrocitinib primijenjen kao monoterapija.

Razbuktavanje bolesti definirano planom ispitivanja=gubitak najmanje 50 % odgovora prema EASI-u u 12. tjednu i rezultat od 2 ili više prema IGA-u.

$p < 0,0001$ kontroliran umnoženošću, 200 mg naspram placeba; 100 mg naspram placeba; 200 mg naspram 100 mg.

Dugoročna djelotvornost

Podobni bolesnici koji su završili s cijelim razdobljem liječenja kvalificirajućeg izvornog ispitivanja (npr. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) uzeti su u obzir za uključivanje u dugoročni produžetak ispitivanja EXTEND. U sklopu EXTEND-a bolesnici su primali abrocitinib sa ili bez osnovnog liječenja topikalnom terapijom lijekovima. Bolesnici koji su prethodno bili randomizirani na lijek u dozi od 100 mg ili 200 mg jedanput na dan u izvornim ispitivanjima, u sklopu EXTEND-a nastavili su primali istu dozu kao i u izvornom ispitivanju. U sklopu EXTEND-a bolesnici su primali liječenje dvostruko zaslijepljeno dok se nije dovršilo izvorno ispitivanje, nakon čega su bolesnici primali liječenje jednostruko zaslijepljeno (raspodjela liječenja je bila otkrivena ispitivačima, ali ne i bolesnicima).

Većina bolesnika koji su postigli odgovor nakon 12 tjedana liječenja i ušli u EXTEND održali su svoj odgovor na liječenje u 96. tjednu kumulativnog liječenja za obje doze abrocitiniba [64 % i 72 % za odgovor (0 ili 1) prema IGA, 87 % i 90 % za EASI-75 te 75 % i 80 % za PP-NRS4 sa 100 mg jedanput na dan odnosno 200 mg jedanput na dan].

Dio bolesnika koji nije postigao odgovor nakon 12 tjedana liječenja, a ušao je u EXTEND, postigao je kasni odgovor na liječenje do 24. tjedna (od početka liječenja) neprekidnog liječenja abrocitinibom [25 % i 29 % za odgovor (0 ili 1) prema IGA te 50 % i 57 % za EASI-75 sa 100 mg jedanput na dan odnosno 200 mg jedanput na dan]. Bila je veća vjerojatnost da će bolesnici koji su postigli djelomičan odgovor u 12. tjednu imati koristi od liječenja u 24. tjednu od bolesnika koji nisu imali odgovor u 12. tjednu.

Bolesnici koji su primali dupilumab u ispitivanju COMPARE i poslije toga ušli u EXTEND bili su randomizirani bilo u skupinu koja je primala 100 mg ili u skupinu koja je primala 200 mg abrocitiniba jedanput na dan nakon ulaska u EXTEND. Značajan dio bolesnika koji nisu imali odgovor na

dupilumab postigao je odgovor 12 tjedana nakon prelaska na abrocitinib [34 % i 47 % za odgovor (0 ili 1) prema IGA te 68 % i 80 % za EASI-75 sa 100 mg jedanput na dan odnosno 200 mg jedanput na dan].

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja abrocitiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju atopijskog dermatitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Djelotvornost i sigurnost abrocitiniba u monoterapiji je ispitivana u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 (MONO-1, MONO-2) koja su uključivala 124 bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina starosti. Djelotvornost i sigurnost također je ispitivana u otvorenom ispitivanju uvođenja terapije s naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije (REGIMEN) koje je uključivalo 246 bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina starosti. U tim ispitivanjima, rezultati podgrupe adolescenata su se podudarali s rezultatima u ukupnoj populaciji ispitanika.

Djelotvornost i sigurnost abrocitiniba u kombinaciji s osnovnim liječenjem topikalnom terapijom ispitivani su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3, TEEN. Ispitivanje je uključivalo 287 bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom prema općoj ocjeni ispitivača (IGA) ≥ 3 , indeksom proširenosti i težine ekcema (EASI) ≥ 16 , zahvaćenošću površine tijela $\geq 10\%$ te vršnim rezultatom za pruritus na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (PP-NRS) ≥ 4 na prvom posjetu prije randomizacije. Bolesnici koji su prethodno imali neodgovarajući odgovor ili koji su primili sistemsku terapiju bili su podobni za uključivanje.

Početne značajke

U ispitivanju TEEN od svih liječenih skupina 49,1% bile su žene, 56,1% bila je bijela rasa, 33,0% bili su Azijati i 6,0% bili su crnci. Medijan dobi bio je 15 godina, a udio bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom (IGA od 4) bio je 38,6%.

Tablica 6. Djelotvornost u adolescenata, rezultati TEEN ispitivanja

	TEEN ^d		
	Abrocitinib		placebo N=96
	200 mg jedanput na dan N=96	100 mg jedanput na dan N=95	
IGA 0 ili 1 ^a % bolesnika s odgovorom (95% CI)	46,2 ^e (36,1; 56,4)	41,6 ^e (31,3; 51,8)	24,5 (15,8; 33,2)
EASI-75 ^b % bolesnika s odgovorom (95% CI)	72,0 ^e (62,9; 81,2)	68,5 ^e (58,9; 78,2)	41,5 (31,5; 51,4)
PP-NRS4 ^c % bolesnika s odgovorom (95% CI)	55,4 ^e (44,1; 66,7)	52,6 (41,4; 63,9)	29,8 (20,0; 39,5)

Kratice: CI= interval pouzdanosti; EASI= indeks proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*); IGA=opća ocjena ispitivača (engl. *Investigator Global Assessment*); N=broj randomiziranih bolesnika; PP-NRS=vršni rezultat za pruritus na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*).

- Bolesnici s odgovorom prema IGA bili su bolesnici s rezultatom „čisto“ (0) ili „gotovo čisto“ (1) (na ljestvici od 5 bodova) prema IGA i smanjenjem od ≥ 2 boda od početne vrijednosti.
- Bolesnici s odgovorom prema indeksu EASI-75 bili su bolesnici s poboljšanjem ≥ 75 % u rezultatu EASI od početne vrijednosti.
- Bolesnici s odgovorom prema PP-NRS4 bili su bolesnici s poboljšanjem ≥ 4 boda u rezultatu PP-NRS od početne vrijednosti.
- Abrocitinib primijenjen u kombinaciji s topikalnom terapijom.
- Statistički značajno uz prilagodbu za umnoženost naspram placeba.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Abrocitinib se dobro apsorbira s preko 91 % opsega peroralne apsorpcije i apsolutnom peroralnom bioraspoloživosti od približno 60 %. Peroralna apsorpcija abrocitiniba je brza i vršne koncentracije u plazmi se dosegnu u roku od 1 sata. Koncentracije abrocitiniba u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 48 sati nakon primjene jednom dnevno. I C_{max} i AUC abrocitiniba povećali su se proporcionalno dozi do 200 mg. Istodobna primjena abrocitiniba s obrokom s visokim udjelom masti nije imala klinički značajan učinak na izloženost abrocitinibu (AUC i C_{max} povećali su se približno 26 % odnosno 29 %, dok se T_{max} produžio za 2 sata). U kliničkim se ispitivanjima abrocitinib primjenjivao bez obzira na hranu (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Nakon intravenske primjene volumen distribucije abrocitiniba iznosi oko 100 l. Približno 64 %, 37 % i 29 % cirkulirajućeg abrocitiniba i njegovih aktivnih metabolita M1 odnosno M2 vezani su za proteine u plazmi. Abrocitinib i njegovi aktivni metaboliti jednako se distribuiraju između crvenih krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija

In vitro metabolizam abrocitiniba posredovan je višestrukim CYP enzimima, CYP2C19 (~53 %), CYP2C9 (~30 %), CYP3A4 (~11 %) i CYP2B6 (~6 %). U ispitivanju na ljudima s radioaktivnim obilježavanjem abrocitinib je bio prevladavajuća cirkulirajuća vrsta, s uglavnom 3 polarna monohidroksilirana metabolita identificirana kao M1 (3-hidroksipropil), M2 (2-hidroksipropil) i M4 (pirolidinon pirimidin). U stanju dinamičke ravnoteže su M2 i M4 glavni metaboliti, dok je M1 sporedni metabolit. Od 3 metabolita u cirkulaciji M1 i M2 imaju slične inhibitorne profile za JAK kao abrocitinib, dok je M4 bio farmakološki neaktivan. Farmakološka aktivnost abrocitiniba može se pripisati izloženosti nevezanoj frakciji ishodišnog spoja (~60 %) kao i M1 (~10 %) i M2 (~30 %) u

sistemske cirkulaciji. Zbroj izloženosti nevezanoj frakciji abrocitiniba, M1 i M2, svaka izražena u molarnim jedinicama i prilagođena za relativne potentnosti, naziva se aktivnim dijelom abrocitiniba.

Nisu opaženi klinički značajni učinci abrocitiniba u ispitivanjima interakcija sa supstratima prijenosnika BCRP i prijenosnika OAT3 (npr. rosuvastatin), prijenosnika MATE1/2K (npr. metformin), enzima CYP3A4 (npr. midazolam) i enzima CYP2B6 (npr. efavirenz).

Eliminacija

Poluvijek eliminacije abrocitiniba je oko 5 sati. Abrocitinib se primarno eliminira pomoću mehanizama metaboličkog klirensa, dok se manje od 1 % doze izlučuje u urinu kao nepromijenjena djelatna tvar. Metaboliti abrocitiniba, M1, M2 i M4, pretežno se izlučuju u urinu i supstrati su prijenosnika OAT3.

Posebne populacije

Tjelesna težina, spol, genotip, rasa i dob

Tjelesna težina, spol, genotip enzima CYP2C19/2C9, rasa i dob nisu imali klinički značajan učinak na izloženost abrocitinibu (vidjeti dio 4.2).

Adolescenti (≥ 12 do < 18 godina)

Na temelju analize populacijske farmakokinetike nije bilo klinički značajne razlike u srednjoj vrijednosti izloženosti abrocitinibu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika adolescenata u usporedbi s odraslim osobama pri njihovim uobičajenim tjelesnim težinama.

Pedijatrijska populacija (< 12 godina)

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Farmakokinetika abrocitiniba u djece mlađe od 12 godina nije još ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju oštećenja funkcije bubrega bolesnici s teškim (eGFR < 30 ml/min) i umjerenim (eGFR 30 do < 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega imali su približno povećanje od 191 % odnosno 110 % u vrijednosti AUC_{inf} aktivnog dijela u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min) (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika abrocitiniba nije utvrđena u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, međutim, na temelju rezultata zabilježenih u drugim skupinama, očekuje se povećanje do 70 % u izloženosti aktivnom dijelu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60 do < 90 ml/min). Povećanje do 70 % nije klinički značajno jer je djelotvornost i sigurnost primjene abrocitiniba u bolesnika s atopijskim dermatitisom i blagim oštećenjem funkcije bubrega (n=756) bilo usporedivo onom u ukupnoj populaciji u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3. eGFR u pojedinih bolesnika procijenjena je primjenom formule modifikacije dijete u bubrežnoj bolesti (engl. *modification of diet in renal disease*, MDRD).

Abrocitinib nije ispitan u bolesnika s ESRD-om na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji (vidjeti dio 4.2). U kliničkim ispitivanjima faze 3 abrocitinib nije ocijenjen u bolesnika s atopijskim dermatitisom i početnim vrijednostima klirensa kreatinina manjim od 40 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim (Child Pugh A) i umjerenim (Child Pugh B) oštećenjem funkcije jetre zabilježeno je približno smanjenje od 4 % odnosno povećanje od 15 % u vrijednosti AUC_{inf} aktivnog dijela u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. Te promjene nisu klinički značajne i nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). U kliničkim ispitivanjima abrocitinib nije ocijenjen u bolesnika s teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) ili u bolesnika koji su bili pozitivni na aktivni hepatitis B ili hepatitis C (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksičnost

U nekliničkim ispitivanjima zabilježen je smanjen broj limfocita i smanjena veličina i/ili limfatička celularnost organa/tkiva imunoloških i hematopoetskih sustava te su bili pripisani farmakološkim svojstvima (inhibicija JAK-a) abrocitiniba.

U ispitivanjima toksičnosti u trajanju do 1 mjeseca doziranja abrocitiniba u štakora u dobi usporedivoj s adolescentnom dobi u ljudi od ≥ 12 godina zabilježen je mikroskopski nalaz distrofije kosti koja se smatrala prolaznom i reverzibilnom te su granice izloženosti pri kojima nije zabilježen nikakav nalaz na kostima bile 5,7 do 6,1 puta veće od AUC-a u ljudi pri najvećoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 200 mg. Nisu zabilježeni nalazi na kostima u štakora pri nijednoj dozi u 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti (pri do 25 puta većoj vrijednosti od vrijednosti AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg) ili u nijednom od ispitivanja toksičnosti na makaki majmunima (dob usporediva s dobi od ≥ 8 godina u ljudi; pri do 30 puta većoj vrijednosti od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg).

Genotoksičnost

Abrocitinib nije bio mutagen u bakterijskom testu mutagenosti (Amesov test). Nije bio aneugen ili klastogen na temelju rezultata *in vivo* mikronukleus testa koštane srži štakora.

Kancerogenost

Nisu zabilježeni dokazi o onkogenosti kod 6-mjesečne primjene abrocitiniba u Tg.rasH2 miševa u peroralnim dozama do 75 mg/kg/dan i 60 mg/kg/dan u ženki odnosno mužjaka miševa. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti zabilježena je veća incidencija benignog timoma u ženki štakora pri najnižoj ispitivanoj dozi. Stoga je najniža razina izloženosti pri kojoj su opaženi štetni učinci (engl. *lowest observed adverse effect level*, LOAEL) u ženki postavljena na izloženosti koje su 0,6 puta veće od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg. U mužjaka je razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) postavljena na izloženosti koje su 13 puta veće od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg. Nije poznat značaj benignog timoma za ljude.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Abrocitinib nije imao učinak na plodnost ili spermatogenezu u mužjaka. Primjena abrocitiniba imala je učinke na plodnost ženki (niži indeks plodnosti, žuto tijelo, mjesta implantacije i gubitak nakon implantacije), ali nisu zabilježeni učinci na plodnost pri izloženosti 1,9 puta većoj od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg. Učinci su se povukli 1 mjesec nakon prekida liječenja.

Nisu zabilježene malformacije fetusa u ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja na štakorima ili kunićima. U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja na gravidnim kunićima zabilježeni su učinci na embrio-fetalno preživljenje pri najnižoj ispitivanoj dozi kod izloženosti 0,14 puta veće od nevezanog AUC-a pri MRHD-u od 200 mg. Opažene su povećane incidencije neokoštalih falangi stražnjih nogu u mladunčadi te tarzusa i falangi prednjih nogu uz zabilježene učinke na falange prednjih nogu pri izloženostima 0,14 puta većim od nevezanog AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg.

Iako je u ispitivanju embrio-fetalnog razvoja na gravidnim štakorima zabilježena povećana embrio-fetalna smrtnost, nijedan smrtni slučaj nije opažen pri izloženostima 10 puta većim od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg. U fetusa je zabilježena povećana incidencija skeletnih varijacija kratkih 13. rebara, smanjenih ventralnih procesa, zadebljanih rebara i neokoštalih metatarzusa, ali nijedna od njih nije opažena pri izloženostima 2,3 puta većim od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na gravidnim ženkama štakora, majke su imale distociju s produženim porođajem, mladunčad je imala nižu tjelesnu težinu i manje postnatalno

preživljenje. Nije opažena majčinska ni razvojna toksičnost u majki ili mladunčadi pri izloženosti 2,3 većoj od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg.

Primjena abrocitiniba u mladim štakora (dob usporediva s 3-mjesečnim čovjekom) dovela je do makroskopskih i mikroskopskih nalaza na kostima. Kada se započelo s doziranjem 10. postnatalnog dana (pri izloženosti $\geq 0,8$ puta većoj od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 200 mg) zabilježeni su makroskopski nalazi na kostima (nepravilna rotacija i/ili poremećena primjena prednjih ili stražnjih nogu ili šapa, frakture i/ili abnormalnosti glave bedrene kosti). Samo je mikroskopski nalaz distrofije kosti (sličan onome opaženom u ispitivanjima opće toksičnosti na štakorima u trajanju do 1 mjesec) bio potpuno reverzibilan nakon prekida liječenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E460i)
kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni) (E341ii)
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol (E1521)
triacetin (E1518)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

50 mg filmom obložene tablete

2 godine.

100 mg i 200 mg filmom obložene tablete

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem koja sadrži 14 ili 30 filmom obloženih tableta.

Poliviniliden kloridni (PVDC) blister s pokrovnim filmom od aluminijske folije koji sadrži 7 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 14, 28 ili 91 filmom obloženu tabletu.

Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete

HDPE bočica s polipropilenskim zatvaračem koja sadrži 14 ili 30 filmom obloženih tableta.

PVDC blister s pokrovnim filmom od aluminijske folije koji sadrži 7 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 14, 28 ili 91 filmom obloženu tabletu.

Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete

HDPE bočica s polipropilenskim zatvaračem koja sadrži 14 ili 30 filmom obloženih tableta.

PVDC blister s pokrovnim filmom od aluminijske folije koji sadrži 7 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 14, 28 ili 91 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete

EU/1/21/1593/001
EU/1/21/1593/002
EU/1/21/1593/003
EU/1/21/1593/004
EU/1/21/1593/005

Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete

EU/1/21/1593/006
EU/1/21/1593/007
EU/1/21/1593/008
EU/1/21/1593/009
EU/1/21/1593/010

Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete

EU/1/21/1593/011
EU/1/21/1593/012
EU/1/21/1593/013
EU/1/21/1593/014

EU/1/21/1593/015

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. prosinca 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja abrocitiniba u promet u svakoj zemlji članici Europske unije, nositelj odobrenja (MAH) mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti konačni sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medij za komunikaciju i načine distribucije, kao i svaki drugi aspekt programa.

Edukacijski program ima za cilj podići svijest o sigurnosnim pitanjima u vezi lijeka, uključujući infekcije (uključujući herpes zoster te ozbiljne i oportunističke infekcije), trombotičke događaje uključujući plućnu emboliju, zloćudnu bolest, velike kardiovaskularne štetne događaje i embrio-fetalnu toksičnost nakon intrauterine izloženosti.

Nositelj odobrenja će u svakoj zemlji članici u kojoj će abrocitinib biti stavljen u promet, svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima/njegovateljima za koje se pretpostavlja da će propisivati abrocitinib, izdavati abrocitinib ili ga koristiti, osigurati pristup/dostavu sljedećeg edukacijskog paketa:

Edukacijski materijali za liječnike trebaju sadržavati:

- sažetak opisa svojstava lijeka,
- uputu o lijeku,
- brošuru za propisivača,
- karticu za bolesnika.

Brošura za propisivača treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- poruke za zdravstvene radnike kako bi trebali obavijestiti bolesnike o važnosti kartice za bolesnika.
- *Rizik od infekcija (uključujući herpes zoster te ozbiljne i oportunističke infekcije)*
 - Objasnite da se lijek Cibinqo ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnim ozbiljnim sistemskim infekcijama.
 - Poruke vezane za rizik od infekcija tijekom liječenja lijekom Cibinqo.
 - Informacije o tome kako smanjiti rizik od infekcija primjenom posebnih kliničkih mjera (koji se laboratorijski parametri trebaju koristiti za uvođenje lijeka Cibinqo, testiranje na TBC, testiranje na hepatitis B i hepatitis C, procjepljivanje bolesnika prema lokalnim smjernicama i privremeni prekid primjene lijeka Cibinqo ako standardna terapija ne utječe na infekciju dok se infekcija ne povuče).
 - Poruka koja definira da se upotreba živih, atenuiranih cjepiva treba izbjegavati tijekom ili neposredno prije liječenja zajedno s primjerima živih, atenuiranih cjepiva.
- *Rizik od trombotičkih događaja uključujući plućnu emboliju*
 - Poruke vezane za rizik od trombotičkih događaja, uključujući plućnu emboliju tijekom liječenja lijekom Cibinqo.
 - Primjeri čimbenika rizika zbog kojih bolesnik može biti izložen većem riziku od pojave trombotičkih događaja, uključujući plućnu emboliju i kod kojih je potreban oprez prilikom primjene lijeka Cibinqo.
 - Poruke vezane za odgovor ako se kliničke značajke trombotičkih događaja, uključujući plućnu emboliju pojave uključujući potrebu prekida primjene lijeka Cibinqo, hitnu procjenu i odgovarajuće liječenje trombotičkih događaja, uključujući plućnu emboliju.
- *Mogući rizik od zloćudne bolesti*
 - Poruke vezane za objašnjenje da su u ispitivanjima s lijekom Cibinqo opažene zloćudne bolesti, uključujući nemelanomski rak kože.
 - Informacije o tome kako se može smanjiti mogući rizik primjenom posebnih kliničkih mjera (da se rizici i koristiti liječenja lijekom Cibinqo trebaju uzeti u obzir prije početka primjene lijeka u bolesnika s poznatom zloćudnom bolesti ili kada se razmatra nastavak terapije lijekom Cibinqo u bolesnika u kojih se pojavi zloćudna bolest te da se preporučuje periodički pregled kože u bolesnika u kojih postoji povećan rizik od raka kože).
- *Veliki kardiovaskularni štetni događaji*
 - Poruke vezane za objašnjenje da treba pratiti razine lipida prije početka primjene lijeka, nakon 4 tjedna terapije i poslije toga prema kliničkim smjernicama. Razinama lipida treba upravljati prema kliničkim smjernicama.
- *Embrio-fetalna toksičnost nakon intrauterinog izlaganja*
 - Poruke vezane za objašnjenje da nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Cibinqo u trudnica ograničeni.
 - Informacije o tome kako se može smanjiti rizik od izloženosti tijekom trudnoće za žene reproduktivne dobi na temelju sljedećih podataka: Lijek Cibinqo je kontraindiciran tijekom trudnoće pa je žene reproduktivne dobi potrebno savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju i tijekom liječenja i tijekom 1 mjeseca nakon prekida peroralne primjene lijeka Cibinqo te je potrebno savjetovati bolesnicama da odmah obavijeste svog zdravstvenog radnika ako misle da bi mogle biti trudne ili ako je trudnoća potvrđena.

Paket s informacijama za bolesnika treba sadržavati:

- uputu o lijeku,
- karticu za bolesnika.

- **Kartica za bolesnika** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - Kontakt podaci propisivača lijeka Cibinqo.
 - Poruku da bolesnik mora uvijek nositi sa sobom karticu za bolesnika i pokazati je zdravstvenim radnicima koji su uključeni u njihovu njegu (tj. propisivači koji ne propisuju lijek Cibinqo, zdravstveni radnici koji rade u hitnoj službi itd.).
 - Opis znakova/simptoma infekcija kojih bolesnik treba biti svjestan tako da može potražiti pomoć od svog zdravstvenog radnika:
 - Poruke za upozorenje bolesnika i njihovih zdravstvenih radnika o riziku koji se javlja kada se živa cjepiva daju neposredno prije i tijekom terapije lijekom Cibinqo zajedno s primjerima živih cjepiva.
 - Opis znakova/simptoma tromboze, uključujući plućnu emboliju, kojih bolesnik treba biti svjestan tako da može potražiti hitnu pomoć od svog zdravstvenog radnika.
 - Opis ciljanih rizika za podizanje svijesti u bolesnika i za zdravstvene radnike uključene u njihovu njegu uključujući:
 - potrebu za laboratorijskim praćenjem, uključujući praćenje visokog kolesterola.
 - Podsjećanje na korištenje kontracepcije i da je lijek Cibinqo kontraindiciran tijekom trudnoće te da bolesnice trebaju obavijestiti svoje zdravstvene radnike ako zatrudne dok uzimaju lijek Cibinqo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE I NALJEPNICA BOČICE ZA 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete
abrocitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg abrocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kutija za blister
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
91 filmom obložena tableta

Bočica
14 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Tabletu ne smijete lomiti, drobiti ili žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kutija za blister

EU/1/21/1593/003 14 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/004 28 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/005 91 filmom obložena tableta

Bočica

EU/1/21/1593/001 14 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/002 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cibinqo 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TABLETE OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete
abrocitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon., Uto., Sri., Čet., Pet., Sub., Ned.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE I NALJEPNICA BOČICE ZA 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete
abrocitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg abrocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kutija za blister

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

91 filmom obložena tableta

Bočica

14 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Tabletu ne smijete lomiti, drobiti ili žvakati.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kutija za blister

EU/1/21/1593/008 14 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/009 28 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/010 91 filmom obložena tableta

Bočica

EU/1/21/1593/006 14 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/007 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cibinqo 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete
abrocitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon., Uto., Sri., Čet., Pet., Sub., Ned.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE I NALJEPNICA BOČICE ZA 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete
abrocitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg abrocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kutija za blister

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

91 filmom obložena tableta

Bočica

14 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Tabletu ne smijete lomiti, drobiti ili žvakati.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kutija za blister

EU/1/21/1593/013 14 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/014 28 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/015 91 filmom obložena tableta

Bočica

EU/1/21/1593/011 14 filmom obloženih tableta

EU/1/21/1593/012 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cibinqo 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TABLETE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete
abrocitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon., Uto., Sri., Čet., Pet., Sub., Ned.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cibinqo 50 mg filmom obložene tablete
Cibinqo 100 mg filmom obložene tablete
Cibinqo 200 mg filmom obložene tablete

abrocitinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz ovu uputu, liječnik će Vam dati karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti primjene lijeka kojih morate biti svjesni. Nosite karticu za bolesnika sa sobom.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cibinqo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cibinqo
3. Kako uzimati Cibinqo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cibinqo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cibinqo i za što se koristi

Cibinqo sadrži djelatnu tvar abrocitinib. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori Janus kinaze i pomažu smanjiti upalu. Djeluje smanjenjem aktivnosti enzima u tijelu koji se naziva „Janus kinaza“ i koji sudjeluje u upali.

Cibinqo se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, poznatim i kao atopijski ekcem. Smanjenjem aktivnosti enzima Janus kinaze Cibinqo ublažava svrbež i upalu kože. Kao rezultat toga mogu se smanjiti poremećaji spavanja i druge posljedice atopijskog ekcema kao što su tjeskoba ili depresija te poboljšava ukupnu kvalitetu života.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cibinqo

Nemojte uzimati Cibinqo

- ako ste alergični na abrocitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate ozbiljnu infekciju koja je aktivna, uključujući tuberkulozu,
- ako imate teške probleme s jetrom,
- ako ste trudni ili dojite (pogledajte dio “Trudnoća, kontracepcija, dojenje i plodnost“).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije i tijekom liječenja lijekom Cibinqo ako:

- imate infekciju (očituje se znakovima kao što su vrućica, znojenje ili zimica, bolovi u mišićima, kašalj ili nedostatak zraka, krv u Vašem iskašljaju sluzi, gubitak tjelesne težine, proljev ili bol u trbuhu, osjećaj pečenja pri mokrenju ili češće mokrenje nego što je to uobičajeno, osjećaj velikog umora) – Lijek Cibinqo može smanjiti sposobnost Vašeg tijela da se bori s infekcijama i na taj način pogoršati infekciju koju već imate ili Vas učiniti podložnijim novoj infekciji.
- imate ili ste imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekim s tuberkulozom. Liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije nego počnete primjenjivati Cibinqo i može Vas ponovno testirati tijekom liječenja.
- ste ikad imali infekciju herpesom (herpes zoster) jer lijek Cibinqo može omogućiti da se ona vrati. Obavijestite svog liječnika ako dobijete bolan osip na koži s mjehurićima jer to može biti znak herpes zostera.
- ste ikad imali hepatitis B ili hepatitis C.
- ste se nedavno cijepili ili se planirate cijepiti – to je zbog toga što se neka cjepiva (živa cjepiva) ne preporučuju tijekom korištenja lijeka Cibinqo.
- ste imali krvne ugruške u venama nogu (duboka venska tromboza) ili plućima (plućna embolija). Obavijestite svog liječnika ako Vam noga postane bolna i otečena, osjetite bol u prsnom košu ili nedostatak zraka jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama.
- imate povišenu razinu kolesterola u krvi ili kakvo drugo medicinsko stanje zbog kojeg ste podložniji dobivanju srčane bolesti – nije jasno povećava li lijek Cibinqo rizik od srčane bolesti te će liječnik razmotriti s Vama je li liječenje s ovim lijekom prikladno za Vas ili trebate li obaviti dodatna testiranja tijekom uzimanja ovog lijeka.
- imate rak ili ste imali rak – nije jasno povećava li lijek Cibinqo rizik od raka te će liječnik razmotriti s Vama je li liječenje ovim lijekom prikladno za Vas i hoće li tijekom liječenja biti potrebni kontrolni pregledi.

Dodatne pretrage u praćenju

Liječnik će zatražiti krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Cibinqo te može prilagoditi Vaše liječenje ako je to potrebno.

Djeca

Ovaj lijek nije odobren za primjenu u djece mlađe od 18 godina jer sigurnost i koristi primjene lijeka Cibinqo u ovoj skupini još nisu poznate.

Drugi lijekovi i Cibinqo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego počnete uzimati lijek Cibinqo ako uzimate neke od lijekova za liječenje:

- gljivičnih infekcija (kao što je flukonazol), depresije (kao što je fluoksetin ili fluvoksamin), moždanog udara (kao što je tiklopidin), jer oni mogu pojačati nuspojave lijeka Cibinqo.
- povrata želučane kiseline (kao što su antacidi, famotidin ili omeprazol), jer mogu smanjiti količinu lijeka Cibinqo u Vašoj krvi.
- depresije (kao što su citalopram, klobazam ili escitalopram), jer lijek Cibinqo može povećati njihove učinke.
- neurofibromatoze tipa I (kao što je selumetinib), jer lijek Cibinqo može povećati njegov učinak.
- zatajenja srca (kao što je digoksin) ili moždanog udara (kao što je dabigatran), jer lijek Cibinqo može povećati njihove učinke.
- napadaja (kao što je S-mefenitoin), jer lijek Cibinqo može povećati njegov učinak.
- moždanog udara (kao što je klopidogrel), jer lijek Cibinqo može smanjiti njegov učinak.
- astme, reumatoidnog artritisa ili atopijskog dermatitisa (kao što su biološke terapije protutjelima, lijekovi koji kontroliraju imunološki odgovor tijela, kao što su ciklosporin, drugi inhibitori Janus kinaze, kao što su baricitinib, upadacitinib), jer oni mogu povećati rizik od pojave nuspojava.

Liječnik Vam može savjetovati da izbjegnute uzimati ili prestanete uzimati lijek Cibinqo ako uzimate neke od lijekova za liječenje:

- tuberkuloze (kao što je rifampicin), napadaja (kao što je fenitoin), raka prostate (kao što su apalutamid, enzalutamid) ili infekcije HIV-om (kao što je efavirenz), jer oni mogu smanjiti djelovanje lijeka Cibinqo.

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas ili ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Cibinqo.

Trudnoća, kontracepcija, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija u žena

Ako ste žena reproduktivne dobi, trebate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Cibinqo i najmanje mjesec dana nakon Vaše zadnje doze u liječenju. Liječnik Vam može preporučiti odgovarajuće metode kontracepcije.

Trudnoća

Nemojte koristiti lijek Cibinqo ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete jer on može naškoditi djetetu u razvoju. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili mislite da ste zatrudnjeli tijekom liječenja.

Dojenje

Nemojte koristiti lijek Cibinqo dok dojite jer nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko i škodi li djetetu. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti ili koristiti ovaj lijek.

Plodnost

Lijek Cibinqo može privremeno smanjiti plodnost žena reproduktivne dobi. Taj učinak se povlači nakon prekida liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Cibinqo ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Cibinqo sadrži laktozu hidrat i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Cibinqo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Cibinqo je tableta koja se uzima kroz usta. Može se koristiti s drugim lijekovima za ekcem koje primjenjujete na kožu ili se može koristiti samostalno.

Preporučena početna doza je 200 mg jedanput na dan. Nekim bolesnicima je potrebna niža početna doza i liječnik Vam može dati 100 mg jedanput na dan ako ste stariji od 65 godina ili ako imate određenu povijest bolesti ili medicinsko stanje. Ako imate umjerene do teške probleme s bubrezima ili ako su Vam propisani određeni drugi lijekovi, početna doza može biti ili 50 mg ili 100 mg jedanput na dan. Dobit ćete početnu dozu ovisno o Vašoj potrebi i povijesti bolesti te uvijek trebate uzimati ovaj lijek točno onako kako Vam je liječnik rekao.

Najviša dnevna doza je 200 mg.

Nakon početka liječenja Vaš liječnik može prilagoditi dozu ovisno o tome kako djeluje lijek i o nuspojavi koju dobijete. Ako lijek dobro djeluje, doza se može smanjiti. Liječenje se ujedno može privremeno ili trajno prekinuti ako krvne pretrage pokažu niski broj leukocita ili trombocita.

Ako ste uzimali lijek Cibinqo tijekom 24 tjedna i još uvijek nema poboljšanja, Vaš liječnik može odlučiti trajno prekinuti liječenje.

Trebate progutati cijelu tabletu s vodom. Tabletu nemojte lomiti, zdrobiti ili žvakati prije gutanja jer to može promijeniti količinu lijeka koji uđe u Vaše tijelo.

Možete uzimati tabletu sa ili bez hrane. Ako osjetite mučninu kad uzmete ovaj lijek, možda će Vam pomoći uzimanje lijeka s hranom. Kako biste zapamtili kad trebate uzeti lijek, preporučuje se da ga uzimate svaki dan u isto vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Cibinqo nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Cibinqo nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Možda ćete dobiti neke od nuspojava opisanih u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Cibinqo

- Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite, osim ako je preostalo manje od 12 sati do Vaše sljedeće doze.
- Ako je preostalo manje od 12 sati do Vaše sljedeće doze, samo preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću uobičajenu dozu prema rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Cibinqo

Ne smijete prestati uzimati lijek Cibinqo bez da prethodno razgovarate o tome sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Obratite se svom liječniku i odmah potražite medicinsku pomoć ako dobijete bilo kakve znakove:

- herpes zoster, bolnog osipa na koži s mjehurićima i vrućicom
- krvne ugruške u plućima, nogama ili zdjelici sa simptomima kao što su bolna, otečena noga, bol u prsnoj koži ili nedostatak zraka

Ostale nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- groznica i drugi oblici infekcija herpes simplexom
- povraćanje
- bol u trbuhu
- glavobolja
- omaglica
- akne
- povećanje razine enzima koji se naziva kreatin fosfokinaza, vidljivo u krvnim pretragama

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala pluća (infekcija pluća)
- niski broj trombocita u krvnim pretragama
- niski broj leukocita u krvnim pretragama
- visoka razina masnoće (kolesterola) u krvi vidljiva u krvnim pretragama (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cibinqo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici i foliji blistera iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cibinqo sadrži

- Djelatna tvar je abrocitinib.
Jedna tableta od 50 mg sadrži 50 mg abrocitiniba.
Jedna tableta od 100 mg sadrži 100 mg abrocitiniba.
Jedna tableta od 200 mg sadrži 200 mg abrocitiniba.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460i), kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni (E341ii), natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat (E470b).
Film ovojnica: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat, makrogol (E1521), triacetin (E1518), željezov oksid, crveni (E172) (pogledajte dio 2. „Cibinqo sadrži laktozu i natrij“).

Kako Cibinqo izgleda i sadržaj pakiranja

Cibinqo 50 mg tablete su ružičaste, približno 11 mm dugačke i 5 mm široke ovalne tablete s utisnutim znakom „PFE“ na jednoj strani i „ABR 50“ na drugoj.

Cibinqo 100 mg tablete su ružičaste, okrugle tablete, promjera približno 9 mm, s utisnutim znakom „PFE“ na jednoj strani i „ABR 100“ na drugoj.

Cibinqo 200 mg tablete su ružičaste, približno 18 mm dugačke i 8 mm široke ovalne tablete s utisnutim znakom „PFE“ na jednoj strani i „ABR 200“ na drugoj.

Tablete od 50 mg, 100 mg i 200 mg dostupne su u blisterima od poliviniliden klorida (PVDC) s pokrovnim filmom od aluminijske folije ili bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) s

polipropilenskim zatvaračem. Jedno blister pakiranje sadrži 14, 28 ili 91 tabletu. Jedna bočica sadrži 14 ili 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/ Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161