

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CibinĶo 50 mg apvākotās tabletes
CibinĶo 100 mg apvākotās tabletes
CibinĶo 200 mg apvākotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

CibinĶo 50 mg apvākotās tabletes

Katra apvākotā tablete satur 50 mg abrocitiniba (*abrocitinibum*).

PalĶģviela ar zināmu iedarbĶbu

Katra apvākotā tablete satur 1,37 mg laktozes monohidrāta.

CibinĶo 100 mg apvākotās tabletes

Katra apvākotā tablete satur 100 mg abrocitiniba (*abrocitinibum*).

PalĶģviela ar zināmu iedarbĶbu

Katra apvākotā tablete satur 2,73 mg laktozes monohidrāta.

CibinĶo 200 mg apvākotās tabletes

Katra apvākotā tablete satur 200 mg abrocitiniba (*abrocitinibum*).

PalĶģviela ar zināmu iedarbĶbu

Katra apvākotā tablete satur 5,46 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palĶģvielu sarakstu skatĶt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvākotā tablete (tablete)

CibinĶo 50 mg apvākotās tabletes

Sārta, aptuveni 11 mm gara un 5 mm plata, ovāla tablete ar iespiestu "PFE" vienā pusē un "ABR 50" otrā pusē.

CibinĶo 100 mg apvākotās tabletes

Sārta, apaļa tablete, aptuveni 9 mm diametrā ar iespiestu "PFE" vienā pusē un "ABR 100" otrā pusē.

CibinĶo 200 mg apvākotās tabletes

Sārta, aptuveni 18 mm gara un 8 mm plata, ovāla tablete ar iespiestu "PFE" vienā pusē un "ABR 200" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cibinqo indicēts vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri ir piemēroti kandidāti sistēmiskai terapijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga veselības aprūpes speciālistam ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 200 mg vienu reizi dienā.

- Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā ieteicamā sākuma deva ir 100 mg vienu reizi dienā. Citas pacientu grupas, kurām varētu būt lietderīgi lietot 100 mg sākuma devu, skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.
- Ārstēšanas laikā devu var samazināt vai palielināt, pamatojoties uz zāļu panesamību un efektivitāti. Jāapsver mazākās efektīvās devas lietošana balstterapijā. Maksimālā dienas deva ir 200 mg.

Cibinqo var lietot gan kopā ar lokāli lietojamiem līdzekļiem atopiskā dermatīta ārstēšanai, gan bez tiem.

Pacientiem, kuriem pēc 24 nedēļām nav konstatēti pierādījumi par terapeitisko ieguvumu, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Laboratoriskā uzraudzība

1. tabula. Laboratoriskie mērījumi un norādījumi uzraudzībai

Laboratoriskie mērījumi	Norādījumi uzraudzībai	Rīcība
Pilna asins aina, tai skaitā trombocītu skaits, absolūtais limfocītu skaits (<i>absolute lymphocyte count</i> , ALC), absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (<i>absolute neutrophil count</i> , ANC) un hemoglobīns (Hb)	Pirms ārstēšanas uzsākšanas, 4 nedēļas pēc uzsākšanas un turpmāk saskaņā ar parasto pacienta aprūpi.	Trombocīti: ārstēšana ir jāpārtrauc, ja trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ALC: ārstēšana ir jāpārtrauc, ja ALC ir $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un to var atsākt, tiklīdz ALC pārsniedz šo vērtību. Ārstēšanu nedrīkst turpināt, ja šī novirze tiek apstiprināta.
		ANC: ārstēšana ir jāpārtrauc, ja ANC ir $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, un to var atsākt, tiklīdz ANC pārsniedz šo vērtību.
		Hb: ārstēšana ir jāpārtrauc, ja Hb ir $< 8 \text{ g/dl}$, un to var atsākt, tiklīdz Hb līmenis pārsniedz šo vērtību.
Lipīdu rādītāji	Pirms ārstēšanas uzsākšanas, 4 nedēļas pēc uzsākšanas un turpmāk saskaņā ar kardiovaskulāro slimību risku un klīniskajām vadlīnijām hiperlipidēmijas ārstēšanai.	Pacienti jānovēro saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām hiperlipidēmijas ārstēšanai.

Ārstēšanas uzsākšana

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar trombocītu skaitu $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, absolūto limfocītu skaitu (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, absolūto neitrofilo leikocītu skaitu (ANC) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ vai hemoglobīna līmeni $< 10 \text{ g/dl}$ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja pacientam attīstās smaga infekcija, sepse vai oportūnistiska infekcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana var būt nepieciešama, ja radušās laboratorisko izmeklējumu novirzes, kā aprakstīts 1. tabulā.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, pacientiem jāiesaka lietot izlaisto devu, cik drīz vien iespējams, ja vien līdz nākamās devas lietošanas reizei nav atlicis mazāk par 12 stundām, un šādā gadījumā izlaistā deva nav jālieto. Turpmāk zāles jāturpina lietot ierastajā laikā.

Mijiedarbība

Pacientiem, kuri saņem spēcīgus duālus CYP2C19 inhibitorus un mērenus CYP2C9 inhibitorus vai tikai spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (piemēram, fluvoksamīnu, flukonazolu, fluoksetīnu un tiklopidīnu), ieteicamā deva jāsamazina uz pusi, t.i., līdz 100 mg vai 50 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar mēreniem vai spēcīgiem CYP2C19/CYP2C9 enzīmu induktoriem (piemēram, rifampicīnu, apalutamīdu, efavirenzu, enzalutamīdu, fenitoīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem kuņģa skābumu samazinošas zāles (piem., antacīdus, protonu sūkņa inhibitorus un H2 receptoru antagonistus), jāapsver 200 mg abrocitinība deva vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, t.i., aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) no 60 līdz $< 90 \text{ ml/min}$, nav nepieciešama.

Pacientiem ar vidēji smagiem (aGFĀ no 30 līdz $< 60 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem ieteicamā abrocitinība deva jāsamazina uz pusi, t.i., līdz 100 mg vai 50 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem (aGFĀ $< 30 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 50 mg vienu reizi dienā. Maksimālā dienas deva ir 100 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Abrocitinība lietošana nav pētīta pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), kuri saņem nieru aizstājterapiju.

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama. Abrocitinībs ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā ieteicamā sākuma deva ir 100 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Cibināo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Cibināo ir pētīts pusaudžiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem. Tomēr, kaulu izmaiņu dēļ žurku mazuliem (salīdzināmā vecumā ar zīdaiņiem 3 mēnešu vecumā) (skatīt 5.3. apakšpunktu), ir nepieciešami papildu ilgtermiņa dati augošiem pusaudžiem, lai secinātu, ka ieguvumi atsver riskus. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Ja pacientiem novēro sliktu dūšu, to var mazināt tablešu lietošana kopā ar ēdienu.

Tabletes ir jānorij veselās, uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, jo šie lietošanas veidi nav pētīti klīniskajos pētījumos.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīvas, smagas sistēmiskas infekcijas, tai skaitā tuberkuloze (TB) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem abrocitinību, ir novērotas smagas infekcijas. Visbiežāk ziņotās smagās infekcijas klīniskajos pētījumos bija *herpes simplex*, *herpes zoster* vīrusu infekcijas un pneimonija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu, smagu sistēmisku infekciju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar abrocitinību jāapsver zāļu lietošanas risks un ieguvumi pacientiem:

- kuriem ir hroniska vai recidivējoša infekcija;
- kuriem bijusi saskare ar TB;
- kuriem anamnēzē ir smaga vai oportūnistiska infekcija;
- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši uz reģioniem ar endēmisku TB vai endēmiskām mikrozēm; vai
- kuriem ir esoša slimība, kas var veicināt uzņēmību pret infekciju.

Abrocitinība terapijas laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai neattīstās infekciju pazīmes un simptomi. Ja ārstēšanas laikā pacientam attīstās jauna infekcija, nepieciešams veikt tūlītējus un pilnīgus diagnostiskos izmeklējumus un uzsākt atbilstošu antibakteriālu terapiju. Ja nenovēro atbildes reakciju uz standarta terapiju, pacientu nepieciešams rūpīgi uzraudzīt un ārstēšana uz laiku jāpārtrauc.

Tuberkuloze

Abrocitinība klīniskajos pētījumos tika novērota tuberkuloze. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti jāpārbauda, lai izslēgtu TB, un augsti endēmiskos reģionos nepieciešams apsvērt ikgadēju TB skrīningu. Abrocitinību nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu TB (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu latentu TB vai iepriekš neārstētu latentu TB pirms terapijas lietošanas nepieciešams uzsākt latentas TB profilaktisko terapiju.

Vīrusu reaktivācija

Klīniskajos pētījumos ziņots par vīrusu reaktivāciju, tajā skaitā herpesvīrusa reaktivācijas gadījumiem (piemēram, *herpes zoster*, *herpes simplex*) (skatīt 4.8. apakšpunktu). *Herpes zoster* infekcijas biežums bija lielāks pacientiem, kuri saņēma devu 200 mg, bija 65 gadus veci un vecāki, kuriem anamnēzē bija *herpes zoster*, un pirms gadījuma bija apstiprināts $ALC < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, un pacientiem ar smagu atopisko dermatītu sākuma stāvoklī (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās *herpes zoster* infekcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana, līdz epizode pāriet.

Pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā jāveic pārbaudes vīrusu hepatīta izslēgšanai saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Pacienti ar pierādītu aktīvu B hepatīta vai C hepatīta (pozitīvs C hepatīta PQR rezultāts) infekciju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem konstatēja negatīvu B hepatīta virsmas antigēnu un pozitīvas antivielas pret B hepatīta serdes antigēnu un virsmas antigēnu, tika noteikta B hepatīta vīrusa (HBV) DNS. Pacienti, kuriem HBV DNS daudzums bija virs apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas (*lower limit of quantification*, LLQ), tika izslēgti. Pacienti, kuriem bija negatīvs HBV DNS rezultāts vai tās daudzums bija zem LLQ, varēja uzsākt ārstēšanu; šiem pacientiem tika uzraudzīts HBV DNS līmenis. Ja konstatēta HBV DNS, jākonsultējas ar hepatologu.

Vakcinācija

Nav pieejami dati par atbildes reakciju uz vakcināciju pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar abrocitinību. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas ārstēšanas laikā vai tieši pirms ārstēšanas. Pirms ārstēšanas ar šīm zālēm pacientiem ieteicams veikt imunizāciju atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām, ieskaitot profilaktisku vakcināciju pret *herpes zoster* vīrusa infekciju.

Trombozes notikumi, tai skaitā plaušu embolija

Ir ziņots par dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumiem pacientiem, kuri saņem abrocitinību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, lietojot abrocitinību pacientiem ar augstu DzVT/PE risku. Riska faktori, kas jāņem vērā, nosakot pacienta DzVT/PE risku, ir lielāks vecums, aptaukošanās, DzVT/PE anamnēzē, protrombotisks stāvoklis, kombinētās hormonālās kontracepcijas lietošana vai hormonu aizstājterapija, liela apjoma ķirurģiska operācija vai ilgstoša imobilizācija. Parādoties DzVT/PE klīniskajām pazīmēm, terapija jāpārtrauc un pacientu stāvoklis nekavējoties jāizvērtē, pēc tam uzsākot atbilstošu ārstēšanu.

Ļaundabīgi audzēji (tai skaitā nemelanomas ādas vēzis)

Abrocitinība klīniskajos pētījumos ir novēroti ļaundabīgi audzēji, tai skaitā nemelanomas ādas vēzis (*non-melanoma skin cancer*, NMSC). Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo saistību starp abrocitinību iedarbību un ļaundabīgo audzēju attīstību. Notiek ilgtermiņa drošuma novērtēšana.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver abrocitinība terapijas risks un ieguvumi pacientiem ar zināmu ļaundabīgu audzēju, izņemot veiksmīgi ārstētu NMSC vai dzemdes kakla vēzi *in situ*, kā arī jāizvērtē terapijas turpināšana pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs. Periodiska ādas pārbaude ir ieteicama pacientiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks.

Hematoloģiskās novirzes

Apstiprinātu $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ un trombocītu skaitu $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ klīniskajos pētījumos konstatēja mazāk nekā 0,5% pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanu ar abrocitinību nedrīkst uzsākt pacientiem ar trombocītu skaitu $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ANC < 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ vai hemoglobīna līmeni $< 10 \text{ g/dl}$ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pilna asins aina jānosaka 4 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas un turpmāk saskaņā ar parasto pacienta aprūpi (skatīt 1. tabulu).

Lipīdi

Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu, ziņoja par lipīdu rādītāju paaugstināšanos asinīs, kas atkarīga no devas, salīdzinot ar placebo lietotājiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lipīdu rādītāji jānosaka aptuveni 4 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas un turpmāk saskaņā ar pacienta kardiovaskulāro slimību risku (skatīt 1. tabulu). Šo lipīdu rādītāju paaugstināšanās ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav noteikta. Pacientiem ar lipīdu rādītāju novirzēm nepieciešama turpmāka uzraudzība un aprūpe saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām atbilstoši zināmajam kardiovaskulāro slimību riskam saistībā ar hiperlipidēmiju. Pacientiem ar lielu kardiovaskulāro riska faktoru slogu jāapsver abrocitiniba riski un ieguvumi, salīdzinot ar citām pieejamām atopiskā dermatīta terapijām. Ja tiek izvēlēts abrocitinibs, intervences lipīdu koncentrācijas kontrolei jāveic saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

Gados vecāki cilvēki

Zāļu drošuma profils gados vecākiem pacientiem bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušo pacientu populācijā, taču ar šādiem izņēmumiem: vecuma grupā no 65 gadiem lielāks pacientu īpatsvars pārtrauca dalību klīniskajos pētījumos un tiem biežāk novēroja nopietnas nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem; pacientiem vecumā no 65 gadiem biežāk konstatēja samazinātu trombocītu un ALC skaitu; *herpes zoster* sastopamības biežums pacientiem vecuma grupā no 65 gadiem bija lielāks salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dati par lietošanu pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem, ir ierobežoti.

Imūnsupresīvās slimības un zāles

Pacienti ar imūndeficītu vai pirmās pakāpes radnieku ar iedzimtu imūndeficītu tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, un informācija par šiem pacientiem nav pieejama.

Kombinācija ar bioloģiskiem imūnmodulatoriem, spēcīgiem imūnsupresantiem, piemēram, ciklosporīnu vai citiem Janus kināzes (JAK) inhibitoriem, nav pētīta. To vienlaicīga lietošana ar abrocitinibu nav ieteicama, jo nevar izslēgt papildu imūnsupresijas risku.

Palīgvielas

Laktozes monohidrāts

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iespējamā ietekme uz abrocitiniba farmakokinētiku

Abrocitinibu galvenokārt metabolizē CYP2C19 un CYP2C9 enzīmi, mazākā mērā arī CYP3A4 un CYP2B6 enzīmi, un tā aktīvie metabolīti izdalās caur nierēm un ir organisko anjonu transportvielas-3 (OAT3) substrāti. Šī iemesla dēļ abrocitiniba un/vai tā aktīvo metabolītu iedarbību var ietekmēt zāles, kas inhibē vai inducē šos enzīmus un transportvielu. Ieteikumi atbilstoši devas pielāgošanai ir norādīti 4.2. apakšpunktā.

Vienlaicīga lietošana ar CYP2C19/CYP2C9 inhibitoriem

Lietojot 100 mg abrocitiniba vienlaicīgi ar fluvoksamīnu (spēcīgu CYP2C19 un mērenu CYP3A inhibitoru) vai flukonazolu (spēcīgu CYP2C19, mērenu CYP2C9 un CYP3A inhibitoru), abrocitiniba

aktīvās daļas iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) palielinājās attiecīgi par 91% un 155%, salīdzinot ar šo zāļu lietošanu atsevišķi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar CYP2C19/CYP2C9 induktoriem

Lietojot 200 mg abrocitiniba pēc vairāku rifampicīna, spēcīga CYP enzīmu induktora, devu lietošanas, abrocitiniba aktīvās daļas iedarbība samazinājās par aptuveni 56% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar OAT3 inhibitoriem

Lietojot 200 mg abrocitiniba vienlaicīgi ar probenecīdu, OAT3 inhibitoru, abrocitiniba aktīvās daļas iedarbība palielinājās par aptuveni 66%. Tā nav klīniski nozīmīga ietekme, un devas pielāgošana nav nepieciešama.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas palielina kuņģa pH līmeni

Lietojot 200 mg abrocitiniba vienlaicīgi ar 40 mg famotidīna, kas ir H₂ receptoru antagonists, abrocitiniba aktīvās daļas iedarbība samazinājās aptuveni par 35%. Nav pētīta kuņģa pH līmeņa paaugstināšanās ietekme uz abrocitiniba farmakokinētiku, lietojot antacīdus vai protonu sūkņa inhibitorus (omeprazolu), un tā varētu būt līdzīga kā lietojot to kopā ar famotidīnu. Lielākā dienas deva 200 mg jāapsver pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas palielina kuņģa pH vērtību, jo tās var samazināt abrocitiniba efektivitāti.

Abrocitiniba iespējamā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Mijiedarbības pētījumos ar perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, etinilestradiolu/levonorgestrelu) netika novērota klīniski nozīmīga abrocitiniba ietekme.

In vitro apstākļos abrocitinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Vienlaicīga dabigatrāna eteksilāta (P-gp substrāta) un vienas abrocitiniba 200 mg devas lietošana palielināja dabigatrāna AUC_{inf} un C_{max} par aptuveni 53% un 40%, salīdzinot ar šo zāļu lietošanu atsevišķi. Lietojot abrocitinību vienlaicīgi ar dabigatrānu, jāievēro piesardzība. Abrocitiniba ietekme uz citu P-gp substrātu farmakokinētiku nav vērtēta. Jāievēro piesardzība, jo P-gp substrātu ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, digoksīna, līmenis var paaugstināties.

In vitro abrocitinibs ir CYP2C19 enzīma inhibitors. Vienlaicīga 200 mg abrocitiniba lietošana vienu reizi dienā ar 10 mg omeprazola vienreizēju devu, palielināja omeprazola AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par aptuveni 189% un 134%, norādot, ka abrocitinibs ir mērens CYP2C19 enzīma inhibitors. Lietojot abrocitinību vienlaicīgi ar šaura terapeitiskā indeksa zālēm, kuras galvenokārt metabolizē enzīms CYP2C19 (piemēram, S-mefenitoīnu un klopidogrelu), jāievēro piesardzība. Citām zālēm, kuras galvenokārt metabolizē enzīms CYP2C19, var būt nepieciešama devas pielāgošana saskaņā ar šo zāļu informāciju (piemēram, citaloprāmam, klobazāmam, escitaloprāmam un selumetinībam).

Vienlaicīga 200 mg abrocitiniba lietošana vienu reizi dienā ar 100 mg kofeīna vienreizēju devu palielināja kofeīna AUC_{inf} par 40%, neietekmējot C_{max}, kas liecina, ka abrocitinibs ir vājš CYP1A2 enzīma inhibitors. Vispārīga devas pielāgošanu nav ieteicama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Cibinqo devas. Tāpat sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka grūtniecības plānošanas un novēršanas pasākumi.

Grūtniecība

Dati par abrocitiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Ir pierādīts, ka abrocitinibs grūsnām žurku un trušu mātītēm izraisa embrija un augļa mirstību, augļa skeleta anomālijas grūsnu žurku un trušu mātīšu augļiem un ietekmē dzemdības un perinatālo un postnatālo attīstību žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cibinčo ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai abrocitinibs izdalās cilvēka pienā un kā tas ietekmē ar krūti barotu zīdaiņi, vai kā tas ietekmē piena veidošanos. Abrocitinibs izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem un zīdaiņiem, un Cibinčo ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pamatojoties uz novērojumiem pētījumos ar žurkām, iekšķīga Cibinčo lietošana var pārejoši samazināt fertilitāti sievietēm reproduktīvā vecumā. Ietekme uz žurku mātīšu fertilitāti bija atgriezeniska 1 mēnesi pēc abrocitiniba iekšķīgas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cibinčo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša (15,1%), galvassāpes (7,9%), akne (4,8%), *herpes simplex* (4,2%), paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (3,8%), vemšana (3,5%), reibonis (3,4%) un sāpes vēdera augšdaļā (2,2%). Visbiežāk ziņotās smagās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (0,3%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Kopumā 3 582 pacienti ar atopisko dermatītu saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu klīnisko pētījumu ietvaros. No tiem 2 784 pacienti (kas atbilst 3 006 iedarbības pacientgadiem) tika ārstēti ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg (1 023 pacienti) vai 200 mg abrocitiniba devas (1 761 pacients). 1 451 pacientam zāļu iedarbības periods bija vismaz 48 nedēļas. Tika apkopoti dati no pieciem placebo kontrolētiem pētījumiem (703 pacienti saņēma 100 mg vienu reizi dienā, 684 pacienti saņēma 200 mg vienu reizi dienā un 438 pacienti saņēma placebo), lai novērtētu abrocitiniba drošumu salīdzinājumā ar placebo līdz 16 nedēļām ilgā periodā.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasēm un sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		<i>Herpes simplex</i> ^a <i>Herpes zoster</i> ^b	Pneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija Limfopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Hiperlipidēmija ^c
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Reibonis	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Trombozes notikumi, tai skaitā plaušu embolija ^d
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana Sāpes vēdera augšdaļā	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Akne	
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis > 5 × normas augšējā robeža (NAR) ^e	

- Herpes simplex* vīrusa infekcija ietver mutes dobuma herpesvīrusa infekciju, *herpes simplex* izraisītu acs infekciju, dzimumorgānu herpesvīrusu infekciju un ādas herpesvīrusa slimību.
- Herpes zoster* vīrusa infekcija ietver acs apvidus *herpes zoster*.
- Hiperlipidēmija ietver dislipidēmiju un hiperholesterolemiju.
- Trombozes notikumi ietver dziļo vēnu trombozi.
- Ietver izmaiņas, kas konstatētas laboratoriskās uzraudzības laikā (skatīt turpmāk tekstā).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā par infekcijām ziņoja 27,4% pacientu placebo grupā un attiecīgi 34,9% un 34,8% pacientu, kuri saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu 100 mg un 200 mg devām. Infekcijas lielākoties bija vieglas vai vidēji smagas. Procentuālais pacientu īpatsvars, kam 200 mg un 100 mg zāļu devu grupās ziņotas ar infekcijām saistītas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar placebo grupu, bija šāds: *herpes simplex* (4,2% un 2,8% pret 1,4%), *herpes zoster* (1,2% un 0,6% pret 0%), pneimonija (0,1% un 0,1% pret 0%). *Herpes simplex* infekciju biežāk novēroja pacientiem ar *herpes simplex* vai *eczema herpeticum* anamnēzē. Lielākā daļa no *herpes zoster* infekcijas gadījumiem bija saistīti ar vienu dermatomu un nebija smagi. Lielākā daļa no oportūnistisko infekciju gadījumiem bija *herpes zoster* gadījumi (0,61 gadījumi uz 100 pacientgadiem abrocitiniba 100 mg devas lietotāju grupā un 1,23 gadījumi uz 100 pacientgadiem abrocitiniba 200 mg devas lietotāju grupā), turklāt lielākoties tie nebija smagi multidermatomu ādas infekciju gadījumi. No visiem pacientiem, kuri tika ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām 100 mg vai 200 mg abrocitiniba dozēšanas shēmām, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, *herpes zoster* sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar 200 mg abrocitiniba devām (4,83 gadījumi uz 100 pacientgadiem), bija lielāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar 100 mg abrocitiniba devām (2,39 gadījumi uz 100 pacientgadiem). *Herpes zoster* sastopamības biežums bija lielāks arī pacientiem vecumā no 65 gadiem (RA 3,68), pacientiem ar *herpes zoster* anamnēzē (RA 3,61), pacientiem ar smagu atopisko dermatītu sākotnējā stāvoklī (RA 1,28) un apstiprinātu ALC < 1,0 × 10³/mm³ pirms *herpes zoster* rašanās (RA 1,84) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā smagu infekciju sastopamības biežums bija 1,81 gadījums uz 100 pacientgadiem placebo grupā, 3,32 gadījumi uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotāju grupā un 1,12 gadījumi uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotāju grupā. No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, smagu infekciju sastopamības biežums bija 2,43 gadījumi uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotājiem un

2,46 gadījumi uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotājiem. Visbiežāk ziņotās smagās infekcijas bija *herpes simplex*, *herpes zoster* vīrusu infekcijas un pneimonijs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombozes notikumi, tai skaitā plaušu embolija

No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, PE sastopamības biežums bija 0,17 uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotājiem un 0,08 uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotājiem. DzVT sastopamības biežums bija 0,11 uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotāju grupā un 0 uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotāju grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā ārstēšana bija saistīta ar no devas atkarīgu trombocītu skaita samazināšanos. Maksimālo iedarbību uz trombocītu skaitu novēroja pirmo 4 nedēļu laikā, pēc tam trombocītu skaits atjaunojās līdz sākotnējiem rādītājiem, lai gan ārstēšana turpinājās. Apstiprinātu trombocītu skaitu $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ziņoja 0,1% pacientu pēc 200 mg devas lietošanas un 0 pacientu pēc 100 mg devas vai placebo lietošanas. No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, apstiprinātā trombocītu skaita $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ sastopamības biežums bija 0,17 uz 100 pacientgadiem, lietojot 200 mg devas un 0 uz 100 pacientgadiem, lietojot 100 mg devas, visbiežāk to novērojot 4. nedēļā. Trombocītu skaita $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ sastopamības biežums bija lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Limfopēnija

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā apstiprinātu $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ novēroja 0,3% pacientu pēc 200 mg devas lietošanas un 0% pacientu pēc 100 mg devas vai placebo lietošanas. Abi gadījumi ziņoti pirmo 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, apstiprinātā $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ sastopamības biežums bija 0,56 uz 100 pacientgadiem, lietojot 200 mg devas un 0 uz 100 pacientgadiem, lietojot 100 mg devas, turklāt sastopamības biežums bija vislielākais pacientiem vecuma grupā no 65 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāju paaugstināšanās

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā 4. nedēļā novēroja no devas atkarīgu zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH), kopējā holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) līmeņu paaugstināšanos salīdzinājumā ar placebo grupu, un paaugstināti rādītāji saglabājās līdz pēdējai vizītei ārstēšanas periodā. Vērtējot ZBL/ABL attiecību pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu, netika novērotas nozīmīgas atšķirības salīdzinājumā ar rādītājiem placebo grupā. Ar hiperlipidēmiju saistītus notikumus novēroja 0,4% pacientu pēc abrocitiniba 100 mg devas lietošanas, 0,6% pacientu pēc 200 mg devas lietošanas un 0% pacientu pēc placebo lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā nozīmīgu KFK līmeņa paaugstināšanos ($> 5 \times \text{NAR}$) novēroja 1,8% pacientu placebo grupā, 1,8% pacientu pēc abrocitiniba 100 mg devas lietošanas un 3,8% pacientu pēc abrocitiniba 200 mg devas lietošanas. Vairumā gadījumu šī rādītāja paaugstināšanās bija pārejoša, un nevienā no tiem nebija nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Slikta dūša

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā par sliktu dūšu ziņoja 1,8% pacientu placebo grupā un 6,3% un 15,1% pacientu, kuri saņēma ārstēšanu ar attiecīgi 100 mg un 200 mg devām. Slikta dūša dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,4% pacientu, kuri saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu. No pacientiem, kuriem novēroja sliktu dūšu, 63,5% gadījumu tā sākās pirmajā ārstēšanas nedēļā. Slikta dūša ilguma mediāna bija 15 dienas. Vairumā gadījumu tā bija viegla vai vidēji smaga.

Pediatriskā populācija

Kopumā 635 pusaudži (vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem) ar atopisko dermatītu saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu klīnisko pētījumu ietvaros, kas atbilst 851,5 iedarbības pacientgadiem. Zāļu drošuma profils pusaudžiem atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušo pacientu populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos Cibinco lietoja vienas iekšķīgas devas veidā līdz 800 mg un 400 mg dienā 28 dienu periodā. Nevēlamās blakusparādības bija salīdzināmas ar tām, kas tika konstatētas, lietojot mazākas devas, un specifiska toksicitāte netika konstatēta. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt, vai pacientam nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Specifiska antidota šo zāļu pārdozēšanas gadījumā nav.

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem par zāļu iekšķīgu lietošanu vienā devā līdz 800 mg veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, paredzams, ka vairāk nekā 90% no lietotās devas izdalīsies 48 stundu laikā.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi dermatoloģiskie līdzekļi, dermatīta ārstēšanas līdzekļi, izņemot kortikosteroīdus; ATĶ kods: D11AH08

Darbības mehānisms

Abrocitinibs ir Janus kināzes (JAK1) inhibitors. JAK ir intracelulāri enzīmi, kas pārraida signālus, kas rodas no citokīnu vai augšanas faktora un receptora mijiedarbības uz šūnu membrānas, ietekmējot hematopoēzes šūnu procesus un imūnsistēmas šūnu darbību. JAK fosforilē un aktivizē signālu pārnēsēju un transkripcijas aktivatoru (*Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT) proteīnus, kas modulē intracelulāro aktivitāti, ieskaitot gēnu ekspresiju. JAK1 inhibīcija modulē signālceļus, novēršot STAT fosforilāciju un aktivāciju.

Bioķīmiskajos testos abrocitinibs selektīvi inhibē JAK1, salīdzinot ar 3 pārējām JAK izoformām – JAK2 (28 reizes mazāka iedarbība), JAK3 (> 340 reizes mazāka iedarbība) un tirozīnkināzi 2 (TYK2, 43 reizes mazāka iedarbība). Šūnu vidē tas galvenokārt inhibē citokīnu inducēto STAT fosforilāciju ar signālu pārnese pāriem, kas ietver JAK1, bet signālu pārnese ar JAK2/JAK2 vai JAK2/TYK2 pāriem netiek skarta. Specifisku JAK enzīmu selektīvās inhibīcijas klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskie biomarķieri

Ārstēšana ar abrocitinibu bija saistīta ar no devas atkarīgu iekaisuma biomarķieru līmeņa samazināšanos serumā atopiskā dermatīta gadījumā [interleikīns-31 (IL-31), interleikīns-22 (IL-22), eozinofilo leukocītu skaits, un tīmusa un aktivācijas regulētais hemokīns (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC)], JAK1 signālu [dabīgo galētājšūnu (*natural killer*, NK) skaits un

gamma interferona inducētais proteīns 10 (IP-10)] vai abi [augstas jutības C-reaktīvais proteīns (*high sensitivity C-reactive protein*, hsCRP)]. Pēc terapijas pārtraukšanas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas.

Pēc abrocitiniba terapijas uzsākšanas vidējais absolūtais limfocītu skaits palielinājās līdz 2. nedēļai, un līdz 9. ārstēšanas mēnesim atgriezās sākotnējā stāvoklī. Lielākajai daļai pacientu ALC saglabājās atsauces diapazonā. Abrocitiniba terapija bija saistīta ar devas atkarīgu B šūnu skaita palielināšanos un no devas atkarīgas NK šūnu skaita samazināšanos. B šūnu un NK šūnu skaita izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma.

Sirds elektrofizioloģija

Abrocitiniba ietekme uz QTc intervālu tika pārbaudīta pētāmām personām, kuras saņēma vienreizēju supratherapeitisku 600 mg abrocitiniba devu placebo un pozitīvās kontroles QT pētījumā. Tika novērota no koncentrācijas atkarīga abrocitiniba QTc pagarinošā iedarbība; vidējais (90% ticamības intervāls) QTc intervāla pagarinājums bija 6,0 (4,52; 7,49) ms., kas norāda uz klīniski nozīmīgas abrocitiniba ietekmes trūkumu uz QTc intervālu pārbaudītajā devā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Abrocitiniba efektivitāti un drošumu monoterapijā un kombinācijā ar lokāli lietojamiem līdzekļiem fona terapijā 12–16 nedēļu periodā novērtēja 1616 pacientiem 3 pivotālos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos (MONO-1, MONO-2 un COMPARE). Turklāt abrocitiniba efektivitāti un drošumu monoterapijas veidā 52 nedēļu periodā (ar iespēju pacientiem saņemt glābšanas terapiju slimības uzliesmojuma gadījumā) novērtēja 1233 pacientiem 3. fāzes indukcijas, randomizētas izstāšanās, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (REGIMEN). Šajos 4 pētījumos piedalījās pacienti no 12 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, definētu kā ≥ 3 punkti Pētnieka vispārējā novērtējuma skalā (*Investigator's Global Assessment*, IGA), ≥ 16 punkti Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indeksā (*Eczema Area and Severity Index*, EASI), slimības skartais $\geq 10\%$ un ≥ 4 punkti Maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skalā (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, PP-NRS) sākuma stāvoklī pirms randomizācijas. Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuriem iepriekš bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ārstēšanu vai lokāli lietojamā terapija nebija ieteicama, kā arī pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju. Visi pacienti, kuri pabeidza dalību pamatpētījumos, varēja piedalīties ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā EXTEND.

Sākuma stāvokļa raksturojums

Placebo kontrolētajos pētījumos (MONO-1, MONO-2, COMPARE) un atklātajā indukcijas, randomizētas izstāšanās pētījumā (REGIMEN) visās ārstēšanās grupās 41,4% līdz 51,1% pētāmo personu bija sievietes, 59,3% līdz 77,8% piederēja baltajai rasei, 15,0% līdz 33,0% bija aziātu izcelsmes, 4,1% līdz 8,3% piederēja melnajai rasei un vidējais vecums bija 32,1 līdz 37,7 gadi. Kopumā Cibinqo pētījumos tika iekļauti 134 pacienti vecumā no 65 gadiem. Šajos pētījumos 32,2% līdz 40,8% pacientu sākotnējais IGA rādītājs bija 4 (smags atopiskais dermatīts) un 41,4% līdz 59,5% pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju atopiskā dermatīta ārstēšanai. Sākotnējais vidējais EASI rādītājs bija diapazonā no 28,5 līdz 30,9, sākotnējais PP-NRS rādītājs bija diapazonā no 7,0 līdz 7,3 un sākotnējais Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) rādītājs bija diapazonā no 14,4 līdz 16,0.

Klīniskā atbildes reakcija

12 nedēļu monoterapijas (MONO-1, MONO-2) un 16 nedēļu kombinētas terapijas (COMPARE) pētījumi

Lietojot 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devu vienu reizi dienā, ievērojami lielāks pacientu īpatsvars 12. vai 16. nedēļā sasniedza abus primāros mērķkriterijus IGA rādītāju 0 vai 1 un/vai EASI uzlabošanos par $\geq 75\%$ (EASI-75) salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 3.un 4. tabulu).

Lietojot 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devu vienu reizi dienā, ievērojami lielāks pacientu īpatsvars sasniedza PP-NRS rādītāja uzlabošanos par vismaz 4 punktiem salīdzinājumā ar placebo grupu. Šo uzlabojumu novēroja jau 2. nedēļā, un tas saglabājās līdz pat 12. nedēļai (1. attēls).

COMPARE pētījumā 2. nedēļā abrocitiniba 200 mg devas pārākums salīdzinājumā ar dupilumaba lietošanu tika pierādīts pacientu īpatsvaram, kas sasniedza PP-NRS rādītāja uzlabošanos par vismaz 4 punktiem ar ievērojami lielāku atbildes reakciju attiecībā pret niezi, kas novērota jau 4. dienā pēc pirmās zāļu devas.

Ārstēšanas efektivitāte pacientu apakšgrupās (piemēram, vērtējot ķermeņa masu, vecumu, dzimumu, rasi un iepriekš saņemto sistēmisko imūnsupresantu terapiju) MONO-1, MONO-2 un COMPARE pētījumos atbilda vispārējās pētījuma populācijas rezultātiem.

3. tabula. Abrocitiniba efektivitātes rezultāti 12. nedēļā, lietojot monoterapijā

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12. nedēļā			12. nedēļā		
	Abrocitiniba monoterapija		PBO N=77	Abrocitiniba monoterapija		PBO N=78
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156		200 mg QD N=155	100 mg QD N=158	
% Pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)						
IGA 0 vai 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)

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; EASI=Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indekss; IGA=pētnieka vispārējais novērtējums; N=randomizēto pacientu skaits; PBO=placebo; PP-NRS=Maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skala; QD=vienu reizi dienā.

- Pacienti ar IGA atbildes reakciju bija pacienti ar IGA rādītāju 0 (āda bez bojājumiem) vai 1 (āda gandrīz bez bojājumiem) (5 punktu skalā) un uzlabojumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli par ≥ 2 punktiem.
- Pacienti ar EASI-75 atbildes reakciju bija pacienti ar EASI rādītāja uzlabojumu par $\geq 75\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.
- Pacienti ar PP-NRS4 atbildes reakciju bija pacienti ar rādītāja uzlabojumu par ≥ 4 punktiem PP-NRS rādītājā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.
- Abrocitinibs lietots monoterapijā.
- Statistiski nozīmīga atšķirība, koriģējot pēc multiplicitātes pret placebo.

4. tabula. Abrocitiniba efektivitātes rezultāti 12. un 16. nedēļā kombinācijā ar lokāli lietojamo terapiju

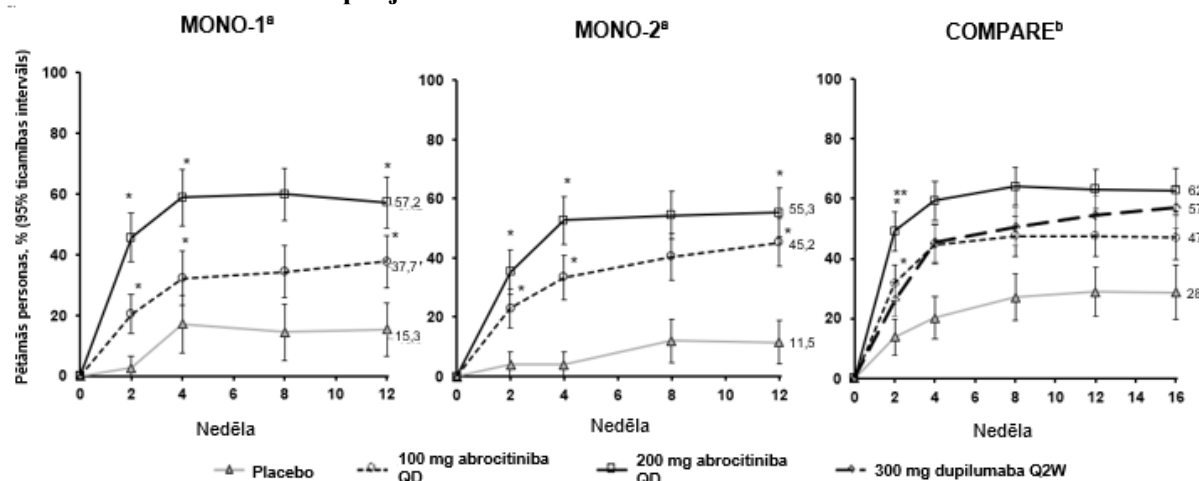
	COMPARE ^d							
	12. nedēļā				16. nedēļā			
	Abrocitinibs + lokālā terapija		PBO + lokālā terapija N=131	DUP + lokālā terapija N=243	Abrocitinibs + lokālā terapija		PBO + lokālā terapija N=131	DUP + lokālā terapija N=243
200 mg QD N=226	100 mg QD N=238	200 mg QD N=226			100 mg QD N=238			
	% Pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)							
IGA 0 vai 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 (56,7; 69,6)	47,5 (40,9; 54,1)	28,9 (20,8; 37,0)	54,5 (47,9; 61,0)	62,8 (55,6; 70,0)	47,0 (39,5; 54,6)	28,7 (19,6; 37,9)	57,1 (50,1; 64,2)

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; DUP=dupilumabs; EASI=Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indekss; IGA=pētnieka vispārējais novērtējums; N=randomizēto pacientu skaits; PBO=placebo; PP-NRS=Maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skala; QD=vienu reizi dienā.

- Pacienti ar IGA atbildes reakciju bija pacienti ar IGA rādītāju 0 (āda bez bojājumiem) vai 1 (āda gandrīz bez bojājumiem) (5 punktu skalā) un uzlabojumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli par ≥ 2 punktiem.
- Pacienti ar EASI-75 atbildes reakciju bija pacienti ar EASI rādītāja uzlabojumu par $\geq 75\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.
- Pacienti ar PP-NRS4 atbildes reakciju bija pacienti ar rādītāja uzlabojumu par ≥ 4 punktiem PP-NRS rādītājā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.
- Abrocitinibs kombinācijā ar lokāli lietojamo terapiju.
- Statistiski nozīmīga atšķirība, koriģējot pēc multiplicitātes pret placebo.

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza PP-NRS4 rādītāju pētījumos MONO-1, MONO-2 un COMPARE, ir parādīts 1. attēlā.

1. attēls. Pacientu īpatsvars, kas sasniedza PP-NRS4 rādītāju pētījumos MONO-1, MONO-2 un COMPARE pētījumos



Saīsinājumi: PP-NRS=Maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skala; QD=vienu reizi dienā; Q2W=reizi 2 nedēļās. Pacienti ar PP-NRS4 atbildes reakciju bija pacienti ar rādītāja uzlabojumu par ≥ 4 punktiem PP-NRS salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

- Abrocitinibs lietots monoterapijā.
- Abrocitinibs kombinācijā ar lokāli lietojamo terapiju.
- * Statistiski nozīmīga atšķirība, koriģējot pēc multiplicitātes pret placebo.
- ** Statistiski nozīmīga atšķirība, koriģējot pēc multiplicitātes pret dupilumabu.

Ar veselību saistītie iznākumi

Abos monoterapijas pētījumos (MONO-1 un MONO-2) un kombinētās terapijas pētījumā (COMPARE) abrocitinibs ievērojami uzlaboja pacientu ziņotos iznākumus, tai skaitā niezi, miegu atopiskā dermatīta novērtējuma vizuālajā analogajā skalā (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD

Sleep VAS), atopiskā dermatīta (AD) simptomus uz pacientu orientētā ekzēmas skalā (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM), dzīves kvalitāti pēc dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), un trauksmes un depresijas simptomus pēc slimnīcas trauksmes un depresijas skalas (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), kas netika koriģēti pēc multiplicitātes, 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Pacientu ziņotie iznākumi, lietojot abrocitinību monoterapijā un kombinācijā ar lokāli lietojamu terapiju, 12. nedēļā

	Monoterapija						Kombinētā terapija		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + lokālā terapija	100 mg QD + lokālā terapija	PBO + lokālā terapija
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-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)
DLQI uzlabojumu par ≥ 4 punktiem, % pacienti ar atbildes reakciju	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-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)
HADS trauksme, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-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)
HADS depresija, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-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)

TI=ticamības intervāls; DLQI=dermatoloģijas dzīves kvalitātes indekss; HADS=slimnīcas trauksmes un depresijas skala;

N=randomizēto pacientu skaits; PBO=placebo; POEM=uz pacientu orientētā ekzēmas skala; QD=vienu reizi dienā;

SCORAD=atopiskā dermatīta novērtējuma skala; VAS=vizuālā analogā skala.

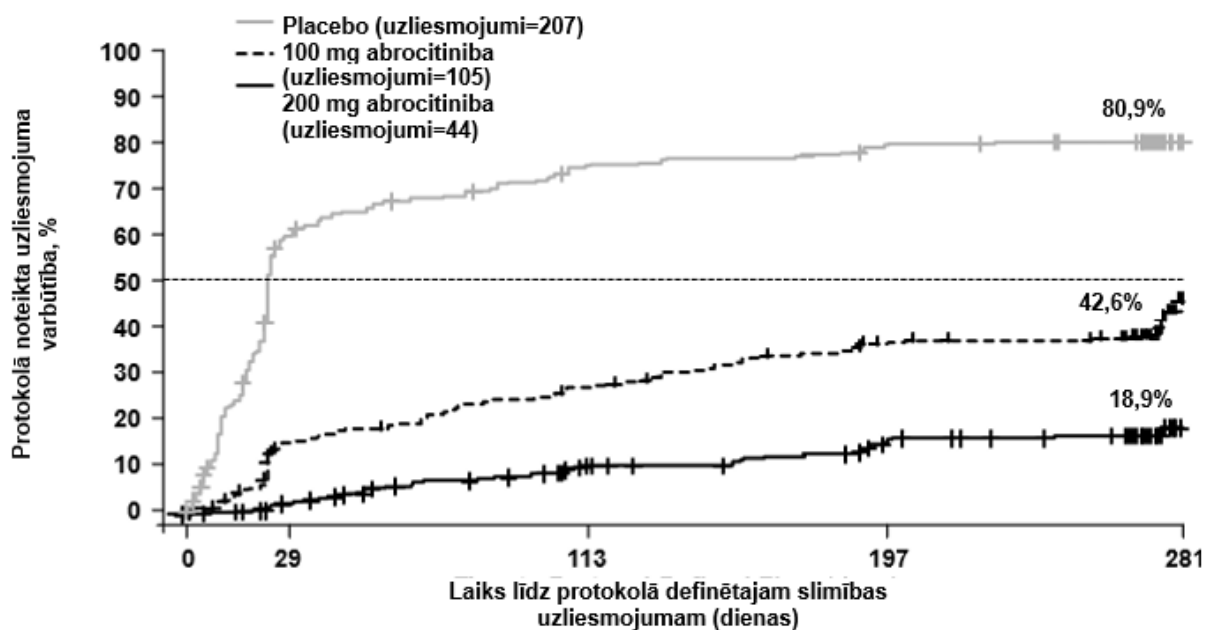
*Statistiski nozīmīga atšķirība, nekoriģējot pēc multiplicitātes

Atklāts indukcijas, randomizētas izstāšanās pētījums (REGIMEN)

Kopumā 1233 pacienti 12 nedēļu ilgā pētījuma uzsākšanas fāzē atklātā veidā saņēma 200 mg abrocitinību vienu reizi dienā. No šiem pacientiem 798 pacienti (64,7%) bija piemēroti atbildes reakcijas kritērijiem (definēti kā atbilstīgi IGA [0 vai 1] atbildes reakcijai un EASI-75) un tika randomizēti placebo (267 pacienti), 100 mg abrocitinību vienu reizi dienā saņemšanai (265 pacienti) vai abrocitinību 200 mg vienu reizi dienā saņemšanai (266 pacienti).

Nepārtraukta ārstēšana (200 mg nepārtraukti) un indukcijas-uzturošā ārstēšana (200 mg 12 nedēļas, pēc tam 100 mg deva) novērsa slimības uzliesmojumu varbūtību attiecīgi par 81,1% un 57,4% salīdzinājumā ar 19,1% pacientu, kuri pārtrauca ārstēšanu (randomizēti placebo grupā) pēc 12 nedēļu ilgas indukcijas terapijas. Trīssimt piecdesmit viens (351) pacients, ieskaitot 16,2% pacientu 200 mg devas grupā, 39,2% pacientu 100 mg devas grupā un 76,4% pacientu placebo grupā saņēma glābšanas terapiju – 200 mg abrocitinību kombinācijā ar lokāli lietojamiem līdzekļiem.

2. attēls. Laiks līdz protokolā definētajam slimības uzliesmojumam



Abrocitinibs lietots monoterapijā.

Protokolā definētais slimības uzliesmojums=EASI atbildes reakcijas pasliktināšanās par vismaz 50% 12. nedēļā un IGA rādītājs 2 vai augstāks.

Pēc multiplicitātes koriģētā p vērtība < 0,0001 200 mg pret placebo; 100 mg pret placebo; 200 mg pret 100 mg.

Ilgtermiņa efektivitāte

Piemērotus pacientus, kuri bija pilnībā pabeiguši ārstēšanu atbilstošajā pamatpētījumā (piemēram, MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), varēja iesaistīt ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā EXTEND. Pētījumā EXTEND pacienti saņēma abrocitinibu monoterapijā vai kombinācijā ar lokāli lietojamiem līdzekļiem fona terapijā. Pacienti, kuri pamatpētījumos bija randomizēti 100 mg vai 200 mg devas saņemšanai vienu reizi dienā turpināja lietot šo pašu devu pētījumā EXTEND. Pētījumā EXTEND pacienti saņēma dubultmaskētu terapiju, līdz tika pabeigts pamatpētījums, pēc kura pacienti saņēma maskētu terapiju (terapijas nozīmējums tika paziņots pētniekiem, bet ne pacientiem).

No pacientiem, kuri sasniedza atbildes reakciju pēc 12 ārstēšanas nedēļām un iesaistījās pētījumā EXTEND, vairākumam 96. nedēļā saglabājās atbildes reakcija pret kumulatīvi abām abrocitiniba devām [lietojot 100 mg un 200 mg devas vienu reizi dienā, attiecīgi 64% un 72% ziņoja IGA (0 vai 1) atbildes reakciju, 87% un 90% ziņoja EASI-75 rādītāju un 75% un 80% ziņoja PP-NRS4 rādītāju].

No pacientiem, kuri nesaņiedza atbildes reakciju pēc 12 ārstēšanas nedēļām un iesaistījās pētījumā EXTEND, daļai pacientu novēroja vēlīnu atbildes reakciju 24. nedēļā (salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) pēc ilgstošas abrocitiniba lietošanas [lietojot 100 mg un 200 mg devas vienu reizi dienā, attiecīgi 25% un 29% ziņoja IGA (0 vai 1) atbildes reakciju un 50% un 57% ziņoja EASI-75 rādītāju]. Pacienti, kuri 12. nedēļā sasniedza daļēju atbildes reakciju, biežāk nekā tie, kuriem 12. nedēļā nebija atbildes reakcijas, sasniedza ārstēšanas ieguvumu 24. nedēļā.

Pacienti, kuri saņēma dupilumabu pētījuma COMPARE ietvaros un vēlāk iesaistījās pētījumā EXTEND, tika randomizēti 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas lietošanai vienu reizi dienā. No pacientiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju pret dupilumabu, ievērojams pacientu īpatsvars sasniedza atbildes reakciju 12 nedēļu laikā pēc abrocitiniba terapijas uzsākšanas [lietojot 100 mg un 200 mg devas vienu reizi dienā, attiecīgi 34% un 47% ziņoja IGA (0 vai 1) atbildes reakciju un 68% un 80% ziņoja EASI-75 rādītāju].

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus abrocitiniba vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās atopiskā dermatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Abrocitiniba efektivitāti un drošumu monoterapijā novērtēja divos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (MONO-1, MONO-2), kuros piedalījās 124 pacienti vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Zāļu efektivitāti un drošumu novērtēja arī atklātā indukcijas, randomizētas izstāšanās pētījumā (REGIMEN), kurā piedalījās 246 pacienti vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pusaudžu vecuma apakšgrupas pacientu rezultāti šajos pētījumos atbilda vispārējās pētījuma populācijas rezultātiem.

Abrocitiniba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar lokāli lietojamiem līdzekļiem fona terapijā novērtēja 3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā TEEN. Pētījumā piedalījās 287 pacienti vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, definētu kā ≥ 3 punkti IGA skalā, ≥ 16 punkti EASI skalā, slimības skartais $\geq 10\%$ un ≥ 4 punkti PP-NRS skalā sākuma stāvokļa vizītē pirms randomizācijas. Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuriem iepriekš bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ārstēšanu vai kuri iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju.

Sākuma stāvokļa raksturojums

Pētījumā TEEN visās ārstēšanās grupās 49,1% pētāmo personu bija sievietes, 56,1% piederēja baltajai rasei, 33,0% bija aziātu izcelsmes un 6,0% piederēja melnajai rasei. Mediānais vecums bija 15 gadi, un pacientu īpatsvars ar smagu atopisko dermatītu (IGA rādītājs 4) bija 38,6%.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti pusaudžu vecuma pacientiem pētījumā TEEN

	TEEN ^d		
	Abrocitinibs		PBO
	200 mg QD N=96	100 mg QD N=95	N=96
IGA 0 vai 1 ^a % pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)	46,2 ^e (36,1; 56,4)	41,6 ^e (31,3; 51,8)	24,5 (15,8; 33,2)
EASI-75 ^b % pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)	72,0 ^e (62,9; 81,2)	68,5 ^e (58,9; 78,2)	41,5 (31,5; 51,4)
PP-NRS4 ^c % pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)	55,4 ^e (44,1; 66,7)	52,6 (41,4; 63,9)	29,8 (20,0; 39,5)

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; EASI=Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indekss; IGA=Pētnieka vispārējais novērtējums; N=randomizēto pacientu skaits; PBO=placebo; PP-NRS=Maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skala; QD=vienu reizi dienā.

- Pacienti ar IGA atbildes reakciju bija pacienti ar IGA rādītāju 0 (āda bez bojājumiem) vai 1 (āda gandrīz bez bojājumiem) (5 punktu skalā) un uzlabojumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli par ≥ 2 punktiem.
- Pacienti ar EASI-75 atbildes reakciju bija pacienti ar EASI rādītāja uzlabojumu par $\geq 75\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.
- Pacienti ar PP-NRS4 atbildes reakciju bija pacienti ar rādītāja uzlabojumu par ≥ 4 punktiem PP-NRS rādītāja salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.
- Abrocitinibs kombinācijā ar lokāli lietojamo terapiju.
- Statistiski nozīmīga atšķirība, koriģējot pēc multiplivitātes pret placebo.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Abrocitinibs labi uzsūcas organismā – perorālā uzsūkšanās pārsniedz 91% un absolūtā perorālās lietošanas biopieejamība ir aptuveni 60%. Abrocitiniba perorālā uzsūkšanās notiek strauji, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā. Abrocitiniba līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 48 stundu laikā pēc lietošanas vienu reizi dienā. Abrocitiniba C_{max} un AUC palielinājās proporcionāli devai, lietojot līdz 200 mg lielu devu. Lietojot abrocitinibu kopā ar taukvielām bagātu maltīti, nenovēroja klīniski nozīmīgu ietekmi uz abrocitiniba iedarbību (AUC un C_{max} attiecīgi palielinājās par aptuveni 26% un 29%, bet T_{max} pagarinājās par 2 stundām). Klīniskajos pētījumos abrocitinibu lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas abrocitiniba izklijes tilpums ir aptuveni 100 litri. Aptuveni 64% no organismā cirkulējošā abrocitiniba, kā arī 37% un 29% no tā aktīvajiem metabolītiem M1 un M2 saistās ar plazmas proteīniem. Abrocitinibs un tā aktīvie metabolīti izklijējas vienādā pakāpē eritrocītos un plazmā.

Biotransformācija

In vitro apstākļos abrocitiniba metabolismu mediē vairāki CYP enzīmi - CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) un CYP2B6 (~6%). Pētījumā ar radioaktīvi iezīmētu zāļu lietošanu cilvēkiem abrocitinibs bija galvenais cirkulējošais savienojums ar galvenokārt 3 polāriem monohidroksilētiem metabolītiem, kas identificēti kā M1 (3-hidroksipropil), M2 (2-hidroksipropil) un M4 (pirolidinona pirimidīns). Līdzsvara koncentrācijā M2 un M4 ir galvenie metabolīti un M1 ir otršķirīgs metabolīts. No 3 asinīs cirkulējošajiem metabolītiem M1 un M2 ir abrocitiniba iedarbībai līdzīga inhibīcijas ietekme uz JAK enzīmiem, savukārt M4 ir farmakoloģiski neaktīvs. Abrocitiniba farmakoloģisko darbību nosaka sākotnējās molekulas (~60%), M1 (~10%) un M2 (~30%) nesaistītā iedarbība sistēmiskajā cirkulācijā. Abrocitiniba, M1 un M2 nesaistītās iedarbības summa, izteikta molos un pielāgota relatīvajam stiprumam katrai no tās sastāvdaļām, veido abrocitiniba aktīvo daļu.

Abrocitiniba mijiedarbības pētījumos netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar BCRP un OAT3 (piemēram, rosuvastatīns), MATE1/2K (piemēram, metformīns), CYP3A4 (piemēram, midazolāms) un CYP2B6 (piemēram, efavirenzs) substrātiem.

Eliminācija

Abrocitiniba eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 stundas. Abrocitinibs izdalās galvenokārt metaboliskā klīrensa ceļā, un mazāk nekā 1% no devas izdalās neizmainītā veidā ar urīnu kā aktīvā viela. Abrocitiniba metabolīti M1, M2 un M4 izdalās galvenokārt urīnā un ir OAT3 transportvielas substrāti.

Īpašas pacientu grupas

Ķermeņa masa, dzimums, genotips, rase un vecums

Ķermeņa masai, dzimumam, CYP2C19/2C9 genotipam, rasei un vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz abrocitiniba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pusaudži (≥ 12 līdz <18 gadu vecumā)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pusaudžiem netika konstatētas klīniski būtiskas vidējās abrocitiniba iedarbības atšķirības līdzsvara koncentrācijā salīdzinājumā ar pieaugušajiem, ņemot vērā šai grupai raksturīgo ķermeņa masu.

Pediātriskā populācija (vecumā līdz < 12 gadiem)

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Abrocitiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu pētījumā pacientiem ar smagiem (aGFĀ < 30 ml/min) un vidēji smagiem (aGFĀ 30 līdz < 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem zāļu aktīvās daļas AUC_{inf} palielinājās attiecīgi par aptuveni 191% un 110%, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāla nieru funkcija (aGFĀ ≥ 90 ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem abrocitiniba farmakokinētika nav izpētīta, tomēr, pamatojoties uz novērojumiem citās grupās, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60 līdz < 90 ml/min) paredzama zāļu aktīvās daļas iedarbības palielināšanās līdz pat 70%. Šis 70% pieaugums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu, jo 2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos abrocitiniba efektivitāte un drošums atopiskā dermatīta ārstēšanai pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (n=756) bija salīdzināmi ar vispārējās populācijas datiem. Pacientu aGFĀ aprēķināšanai izmantoja formulu diētas modifikācijai nieru slimības gadījumā (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD).

Abrocitiniba lietošana nav pētīta pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), kuri saņem nieru aizstājterapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskajos 3. fāzes pētījumos nevērtēja abrocitiniba iedarbību pacientiem ar atopisko dermatītu, kuriem sākotnējā kreatinīna klīrensa vērtība bija mazāka par 40 ml/min.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem zāļu aktīvās daļas AUC_{inf} attiecīgi samazinājās par aptuveni 4% un palielinājās par 15%, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāla aknu funkcija. Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas, un pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos nevērtēja abrocitiniba iedarbību pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) vai pacientiem, kuriem konstatēts aktīvs B hepatīts vai C hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Neklīniskajos pētījumos tika novērots samazināts limfocītu skaits un imūnās un asinsrades sistēmas orgānu/audu izmērs un/vai limfoidā šūnainība, un tie tika saistīti ar abrocitiniba farmakoloģiskajām īpašībām (JAK inhibīcija).

Toksicitātes pētījumos ar žurkām vecumā, kas salīdzināms ar pusaudžu vecuma cilvēkiem (≥ 12 gadi), pēc abrocitiniba lietošanas 1 mēnesi ilgā periodā konstatēja mikroskopisku kaulu distrofiju, ko uzskatīja par pārejošu un atgriezenisku parādību, un iedarbības robeža, kas neizraisīja minētās izmaiņas kaulos, bija 5,7 līdz 6,1 reizes lielāka par cilvēka AUC, lietojot 200 mg, kas ir maksimālā ieteicamā deva cilvēkam (MIDC). Sešus mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā žurkām neviena no lietotajām devām (pat 25 reizes lielāka par cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC) neizraisīja izmaiņas kaulos, un izmaiņas kaulos nenovēroja arī toksicitātes pētījumos makaka sugas pērtiķiem (iedarbība salīdzināma ar iedarbību cilvēkiem ≥ 8 gadu vecumā; līdz pat 30 reizes lielāka par cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC).

Genotoksicitāte

Abrocitinibam nenovēroja mutagēnu iedarbību baktēriju mutagenitātes testā (Eimsa testā). Tam nekonstatēja aneigēnisku vai klastogēnu iedarbību, pamatojoties uz *in vivo* veiktu žurku kaula smadzeņu mikro kodolu testu.

Kancerogenitāte

Pētījumā ar transgēnām Tg.rasH2 pelēm 6 mēnešu periodā netika novērota tumorogenitāte, lietojot abrocitinibu perorāli līdz 75 mg/kg/dienā devā mātītēm un 60 mg/kg/dienā devā tēviņiem. Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurku mātītēm novēroja biežāku labdabīgās timomas sastopamību, lietojot zemāko pārbaudīto devu. Zemākais nevēlamās blakusparādības uzrādošais līmenis žurku mātītēm noteikts devā, kas 0,6 reizes pārsniedz cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC. Tēviņiem augstākais līmenis, kurā nenovēroja nevēlamās blakusparādības bija devā, kas 13 reizes pārsniedza cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC. Labdabīgās timomas attīstības nozīme cilvēkiem nav zināma.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Abrocitinibs neietekmēja tēviņu fertilitāti vai spermatoģenēzi. Abrocitinibam novērota ietekme uz žurku mātīšu fertilitāti (zemāks fertilitātes koeficients, mazāks dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaits, pēcimplantācijas zudumi), taču iedarbības robeža, kas neietekmēja fertilitāti, bija 1,9 reizes lielāka par cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC. Ietekme bija atgriezeniska 1 mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas.

Embriju un augļu attīstības pētījumos žurkām un trušiem netika novērotas augļa anomālijas. Embriju un augļu attīstības pētījumā grūsnām trušu mātītēm nenovēroja ietekmi uz embriju un augļu izdzīvošanu, lietojot zemāko devu, kas 0,14 reizes pārsniedza nesaistīto AUC cilvēkam pēc 200 mg MIDC lietošanas. Pēcnācējiem tika konstatēta biežāka neosificētu pakaļējo ekstremitāšu falangu un tarsālu un priekšējo ekstremitāšu falangu sastopamība, lietojot mātītēm devas, kas 0,14 reizes pārsniedza nesaistīto AUC cilvēkam pēc 200 mg MIDC lietošanas.

Lai gan embriju un augļu attīstības pētījumā grūsnām žurku mātītēm novēroja lielāku embriju un augļu mirstību, tā netika konstatēta, lietojot devas, kas 10 reizes pārsniedza cilvēka AUC pēc 200 mg MIDC lietošanas. Novēroja biežākas augļa skeleta anomālijas, ieskaitot īsas 13. ribas veidošanos, mazākus skriemeļu ventrālos izaugumus, ribu sabiezējumus un neosificētus metatarsālos kaulus, tomēr šīs izmaiņas netika konstatētas, lietojot devas, kas 2,3 reizes pārsniedza cilvēka AUC pēc 200 mg MIDC lietošanas.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā grūsnām žurku mātītēm novēroja grūtas un ilgākas dzemdības, samazinātu ķermeņa masu mazuļiem un zemākas mazuļu izdzīvošanas izredzes. Netika konstatēta nevēlama ietekme mātītēm vai attīstības toksicitāte mazuļiem, lietojot devas, kas 2,3 reizes pārsniedza cilvēka AUC pēc 200 mg MIDC lietošanas.

Abrocitiniba lietošana žurku mazuļiem (salīdzināmā vecumā ar zīdaiņiem 3 mēnešu vecumā) izraisīja makroskopiskas un mikroskopiskas kaulu izmaiņas. Uzsākot zāļu lietošanu 10. postnatālās attīstības dienā (iedarbība $\geq 0,8$ reizes pārsniedza cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC), novēroja makroskopiskas kaulu izmaiņas (priekšējo vai pakaļējo ekstremitāšu un ķepu malrotācija un/vai kustību traucējumi, lūzumi un/vai ciskas kaula galviņas anomālijas). Tikai mikroskopiskās kaulu distrofijas izmaiņas (līdzīgas tām, kas novērotas 1 mēnesi ilgos vispārējās toksicitātes pētījumos žurkām) bija pilnībā atgriezeniskas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Kalcija hidroģēnfosfāts (bezūdens) (E341ii)
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Makrogols (E1521)
Triacetīns (E1518)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

50 mg apvalkotās tabletes

2 gadi.

100 mg un 200 mg apvalkotās tabletes

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Cibinqo 50 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar polipropilēna aizdari, kas satur 14 vai 30 apvalkotās tabletes.

Polivinilidēnhlorīda (PVDH) blisteris ar alumīnija folijas pārklājumu, kas satur 7 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 14, 28 vai 91 apvalkoto tableti.

Cibinqo 100 mg apvalkotās tabletes

ABPE pudele ar polipropilēna aizdari, kas satur 14 vai 30 apvalkotās tabletes.

PVDH blisteris ar alumīnija folijas pārklājumu, kas satur 7 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 14, 28 vai 91 apvalkoto tableti.

Cibinqo 200 mg apvalkotās tabletes

ABPE pudele ar polipropilēna aizdari, kas satur 14 vai 30 apvalkotās tabletes

PVDH blisteris ar alumīnija folijas pārklājumu, kas satur 7 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 14, 28 vai 91 apvalkoto tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Cibinqo 50 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 9. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms abrocitiniba ieviešanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ietverot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

Izglītojošās programmas mērķis ir uzlabot informētību par zāļu drošuma apsvērumiem, tajā skaitā infekcijām (ieskaitot *herpes zoster* un smagas un oportūnistiskas infekcijas), trombozes notikumiem, tai skaitā plaušu emboliju, ļaundabīgiem audzējiem, nopietniem nevēlamiem kardiovaskulāriem notikumiem (*major adverse cardiovascular event*, MACE) un toksisku ietekmi uz augļa/embrija attīstību pēc nevēlamas zāļu iedarbības *in utero*.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā abrocitinibs nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri, kā paredzams, parakstīs, izsniegs vai lietos abrocitinibu, ir pieejams/nodrošināts šāds izglītojošais komplekts:

Izglītojošajiem materiāliem ārstiem ir jāietver:

- Zāļu apraksts
- Lietošanas instrukcija
- Brošūra ārstam
- Pacienta kartīte (PK)

Brošūrā, kas paredzēta ārstam, jāiekļauj šādi galvenie elementi:

- Teksts VAS, lai informētu pacientus par Pacientu kartītes nozīmi.
- *Infekciju attīstības risks (ieskaitot herpes zoster un smagas un oportūnistiskas infekcijas)*
 - Teksts par to, ka Cibinqo nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvām, smagām sistēmiskām infekcijām.
 - Teksts par infekciju attīstības risku Cibinqo lietošanas laikā.
 - Sīkāka informācija par infekciju attīstības riska samazināšanu, veicot specifiskus klīniskos pasākumus (kādi laboratoriskie izmeklējumi jāveic pirms Cibinqo lietošanas uzsākšanas, TB skrīnings, B hepatīta un C hepatīta skrīnings, pacientu vakcinācija saskaņā ar vietējām vadlīnijām un Cibinqo lietošanas pārtraukšana līdz infekcijas izārstēšanai, ja nenovēro atbildes reakciju pēc infekcijas standarta terapijas).
 - Teksts par atturēšanos no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas ārstēšanas laikā vai tieši pirms ārstēšanas ar Cibinqo, ar novājinātu vakcīnu piemēriem.
- *Trombozes notikumu risks, ieskaitot plaušu emboliju*
 - Teksts par trombozes notikumu, tai skaitā plaušu embolijas, attīstības risku Cibinqo lietošanas laikā.
 - Riska faktoru piemēri par stāvokļiem, kas saistīti ar lielāku trombozes notikumu, tai skaitā plaušu embolijas, risku pacientiem, un informācija par piesardzības ievērošanu Cibinqo lietošanas laikā.
 - Teksts par nepieciešamo rīcību, ja novērotas trombozes notikumu, tai skaitā plaušu embolijas, klīniskās pazīmes, tai skaitā nepieciešamību pārtraukt Cibinqo lietošanu, nekavējoties novērtēt veselības stāvokli un uzsākt atbilstošu trombozes notikumu, tai skaitā plaušu embolijas, ārstēšanu.
- *Ļaundabīga audzēja attīstības risks*
 - Teksts par to, ka Cibinqo pētījumos novēroti ļaundabīgi audzēji, tai skaitā nemelanomas ādas vēzis.
 - Sīkāka informācija par riska samazināšanu, veicot specifiskus klīniskos pasākumus (nepieciešamība apsvērt Cibinqo lietošanas risku un ieguvumus, pirms uzsākt ārstēšanu pacientiem ar zināmu ļaundabīgu audzēju vai turpināt ārstēšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, kā arī ieteikums periodiski veikt ādas izmeklēšanu pacientiem ar ādas vēža rašanās riska faktoriem).
- *MACE*
 - Teksts par nepieciešamību noteikt lipīdu rādītāju līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas, 4 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma un turpmāk saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Lipīdu rādītāju noviržu gadījumā jārikojas saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.
- *Toksiska ietekme uz embriju un augļa attīstību pēc nevēlamas iedarbības in utero*
 - Teksts par to, ka dati par Cibinqo lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.
 - Sīkāka informācija par to, kā samazināt iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm reproduktīvā vecumā, pamatojoties uz šādiem aspektiem: Cibinqo ir kontraindicēts grūtniecības laikā, sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās iekšķīgi lietotās Cibinqo devas, kā arī pacientēm jāiesaka nekavējoties informēt VAS, ja ir aizdomas par grūtniecību vai ja grūtniecība ir apstiprināta.

Informācijas komplektam pacientiem ir jāietver:

- Lietošanas instrukcija
- Pacienta kartīte

- **Pacienta kartītē** ir jāietver šāda galvenā informācija:
 - Ārsta kontaktinformācija, kurš nozīmē Cibinqo.
 - Teksts par to, ka pacientam vienmēr jānēsā sev līdzī Pacienta kartīte, un norādījumi par tās uzrādīšanu aprūpē iesaistītajiem VAS (t.i., ārstiem, kuri nav nozīmējuši Cibinqo, neatliekamās palīdzības VAS utt.).
 - Infekcijas pazīmju/simptomu apraksts, kas pacientam jāzina, lai vērstos pēc medicīniskās palīdzības pie VAS:
 - Ieteikumi pacientiem un to aprūpē iesaistītajiem VAS par dzīvo vakcīnu lietošanas risku, saņemot tās ārstēšanas laikā vai tieši pirms ārstēšanas ar Cibinqo, ar novājinātu vakcīnu piemēriem.
 - Trombozes pazīmju/simptomu apraksts, tai skaitā plaušu emboliju, kas pacientam jāzina, lai vērstos pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības pie VAS.
 - Specifiska riska apraksts pacientiem un to aprūpē iesaistītajiem VAS, ietverot šādus aspektus:
 - Nepieciešamība veikt laboratorisko uzraudzību, tai skaitā paaugstināta holesterīna līmeņa novērošanu.
 - Atgādinājums, ka jāizmanto kontracepcija, ka Cibinqo lietošana ir kontrindicēta grūtniecības un zīdīšanas laikā un ka nepieciešams paziņot VAS, ja iestājas grūtniecība Cibinqo lietošanas laikā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERA IEPAKOJUMAM UN PUDELES MARĶĒJUMS 50 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinço 50 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg abrocitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kastīte blisterim
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
91 apvalkotā tablete

Pudele
14 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Kastīte blisterim

EU/1/21/1593/003 14 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/004 28 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/005 91 apvalkotā tablete

Pudele

EU/1/21/1593/001 14 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/002 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cibinqo 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI 50 MG TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinžo 50 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERA IEPAKOJUMAM UN PUDELES MARĶĒJUMS 100 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinqo 100 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg abrocitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kastīte blisterim
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
91 apvalkotā tablete

Pudele
14 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**Kastīte blisterim**

EU/1/21/1593/008 14 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/009 28 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/010 91 apvalkotās tabletes

Pudele

EU/1/21/1593/006 14 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/007 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cibinqo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI 100 MG TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinço 100 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERA IEPAKOJUMAM UN PUDELES MARĶĒJUMS 200 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinqo 200 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg abrocitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kastīte blisterim
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
91 apvalkotā tablete

Pudele
14 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**Kastīte blisterim**

EU/1/21/1593/013 14 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/014 28 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/015 91 apvalkotā tablete

Pudele

EU/1/21/1593/011 14 apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/012 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cibinqo 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI 200 MG TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinço 200 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cibinqo 50 mg apvalkotās tabletes
Cibinqo 100 mg apvalkotās tabletes
Cibinqo 200 mg apvalkotās tabletes

abrocitinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildu šai lietošanas instrukcijai ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti ar svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina. Nēsājiet šo Pacienta kartīti sev līdzi.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cibinqo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cibinqo lietošanas
3. Kā lietot Cibinqo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cibinqo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cibinqo un kādam nolūkam to lieto

Cibinqo satur aktīvo vielu abrocitinibu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par Janus kināzes (JAK) inhibitoriem, kas samazina iekaisumu. Tas darbojas, samazinot iekaisuma procesā iesaistīta enzīma, saukta par Janus kināzi, aktivitāti organismā.

Cibinqo ir paredzēts vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta, saukta arī par atopisko ekzēmu, ārstēšanai pieaugušajiem. Samazinot Janus kināzes enzīmu aktivitāti, Cibinqo mazina ādas niezi un iekaisumu. Tas savukārt var mazināt miega traucējumus un citas atopiskās ekzēmas sekas, piemēram, trauksmi vai depresiju, un uzlabo vispārējo dzīves kvalitāti.

2. Kas Jums jāzina pirms Cibinqo lietošanas

Nelietojiet Cibinqo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret abrocitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, kas šobrīd vēl turpinās, ieskaitot tuberkulozi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt punktu “Grūtniecība, kontracepcija, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cibinqo lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir infekcija (pazīmes var būt drudzis, svīšana vai drebuļi, sāpes muskuļos, klepus vai elpas trūkums, asinis krēpās, ķermeņa masas samazināšanās, caureja vai sāpes vēderā, dedzināšanas sajūta urinācijas laikā vai biežāka urinācija, izteikts nogurums) – Cibinqo var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām, tāpēc var pasliktināt esošu infekciju vai veicināt uzņēmību pret jaunām infekcijām;
- ja Jums ir vai ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā kontaktā ar tuberkulozes slimnieku. Pirms ārstēšanas ar Cibinqo ārsts pārbaudīs, vai neslimojat ar tuberkulozi, un ārstēšanas laikā pārbaudes var atkārtot;
- ja Jums ir bijusi herpesvīrusa infekcija (jostas roze), jo Cibinqo lietošana var izraisīt atkārtotu infekcijas uzliesmojumu. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūslīšiem, jo tas var liecināt par jostas rozi;
- ja Jums ir bijis B vai C hepatīts;
- ja Jums nesen ir veikta vakcinācija (imunizācija) vai ja to plānojat – Cibinqo lietošanas laikā noteiktas vakcīnas (dzīvās vakcīnas) nav ieteicamas;
- ja Jums ir bijuši asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija). Pastāstiet ārstam, ja kājās rodas sāpīgs pietūkums, ja Jums ir sāpes krūšu kurvī vai elpas trūkums, jo tas var liecināt par asins recekļiem vēnās;
- ja Jums ir paaugstināts holesterīna līmenis asinīs vai citi veselības traucējumi, kuru dēļ Jums ir lielāka iespēja saslimt ar sirds slimību, jo nav skaidri zināms, vai Cibinqo paaugstina sirds slimību risku; ārsts ar Jums apspriedīs, vai ārstēšana ar šīm zālēm ir piemērota un vai Jums nepieciešami papildu izmeklējumi, lietojot šīs zāles;
- ja Jums ir vēzis vai ir bijis vēzis, jo nav skaidri zināms, vai Cibinqo paaugstina vēža rašanās risku; ārsts ar Jums apspriedīs, vai ārstēšana ar šīm zālēm ir piemērota un vai ārstēšanas laikā būs nepieciešamas pārbaudes.

Papildu novērošanas pārbaudes

Pirms Cibinqo terapijas un tās laikā ārsts veiks asins analīzes un, ja nepieciešams, var pielāgot ārstēšanu.

Bērni

Šīs zāles nav apstiprinātas lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, jo Cibinqo drošums un ārstēšanas ieguvums šajā vecuma grupā līdz šim nav pilnībā pierādīts.

Citas zāles un Cibinqo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms Cibinqo lietošanas īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat dažas no šīm zālēm, lai ārstētu:

- zāles sēnīšu izraisīto infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazolu), depresijas ārstēšanai (piemēram, fluoksetīnu vai fluvoksamīnu), insulta ārstēšanai (piemēram, tiklopidīnu), jo tās var pastiprināt Cibinqo blakusparādības;
- kuņģa skābes atvilti (piemēram, antacīdus, famotidīnu vai omeprazolu), jo tie var mazināt Cibinqo daudzumu asinīs;
- depresiju (piemēram, citaloprāmu, klobazāmu vai escitaloprāmu), jo Cibinqo var pastiprināt to iedarbību;
- I tipa neirofibromatozi (piemēram, selumetinību), jo Cibinqo var pastiprināt tā iedarbību;
- sirds mazspēju (piemēram, digoksīnu) vai insultu (piemēram, dabigatrānu), jo Cibinqo var pastiprināt to iedarbību;
- krampjus (piemēram, S-mefenitoīnu), jo Cibinqo var pastiprināt tā iedarbību;
- trieku (piemēram, klopidogrelu), jo Cibinqo var samazināt tā iedarbību;
- astmu, reimatoīdo artrītu vai atopisko dermatītu (piemēram, bioloģisko antivielu terapijas, zāles, kas kontrolē ķermeņa imūnās atbildes reakciju, piemēram, ciklosporīnu, citus Janus kināzes inhibitorus, piemēram, baricitinību, upadacitinību), jo tie var paaugstināt blakusparādību risku.

Ārsts var ieteikt Jums izvairīties no Cibinqo lietošanas vai pārtraukt tā lietošanu, ja lietojat dažas no šīm zālēm, lai ārstētu:

- tuberkulozi (piemēram, rifampicīnu), epilepsiju vai krampjus (piemēram, fenitoīnu), prostatas vēzi (piemēram, apalutamīdu, enzalutamīdu) vai HIV infekciju (piemēram, efavirenzu), jo tās var pavājināt Cibinqo iedarbību.

Ja iepriekš minētā informācija uz Jums attiecas vai ja neesat pārliecināts, pirms Cibinqo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība, kontracepcija, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija sievietēm

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode Cibinqo lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas. Ārsts var Jums ieteikt piemērotas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Nelietojiet Cibinqo, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, jo tas var kaitēt mazuļa attīstībai. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka ārstēšanas laikā varētu būt iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nelietojiet Cibinqo, ja barojat bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās krūts pienā un ietekmē bērnu. Jums ar savu ārstu jāizlemj, vai barosiet bērnu ar krūti vai lietosiet šīs zāles.

Fertilitāte

Cibinqo var izraisīt īslaicīgu fertilitātes samazināšanos sievietēm reproduktīvā vecumā. Šāda iedarbība ir atgriezeniska pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cibinqo neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cibinqo satur laktozes monhidrātu un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Cibinqo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cibinqo ir tabletes, kuras jālieto iekšķīgi. To var lietot kopā ar citām ekzēmas zālēm, kuras Jūs uzklājat uz ādas, vai arī tās var lietot atsevišķi.

Ieteicamā sākuma deva ir 200 mg vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem nepieciešama mazāka sākuma deva un ārsts var ieteikt Jums lietot 100 mg vienu reizi dienā, ja esat vecāks par 65 gadiem vai ja Jums ir noteiktas slimības vai medicīnisks stāvoklis. Ja Jums ir mēreni vai smagi nieru darbības traucējumi vai ja Jums ir nozīmētas noteiktas citas zāles, sākuma deva var būt 50 mg vai 100 mg vienu reizi dienā. Jūs saņemsiet sākuma devu, ņemot vērā Jūsu vajadzības un slimības vēsturi, tādēļ šīs zāles vienmēr jālieto tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Maksimālā dienas deva ir 200 mg.

Pēc ārstēšanas uzsākšanas ārsts var pielāgot devu, ņemot vērā zāļu iedarbību un Jums esošās iespējamās blakusparādības. Ja zāles darbosies labi, devu var samazināt. Turklāt ārstēšana var uz laiku vai pavisam tikt pārtraukta, ja asins analīzes uzrāda zemu balto asins šūnu vai trombocītu skaitu.

Ja esat lietojis Cibinco 24 nedēļas un joprojām nav uzlabojuma, ārsts var izlemt pilnībā izbeigt ārstēšanu.

Tablete ir jānorij vesela, uzdzerot ūdeni. Pirms norīšanas tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt un sakošļāt, jo tas var izmainīt zāļu daudzumu, kas nokļūst organismā.

Jūs varat lietot tableti kopā ar ēdienu vai atsevišķi. Ja novērojat sliktu dūšu (nelabums), lietojot šīs zāles, var palīdzēt to lietošana kopā ar ēdienu. Lai palīdzētu atcerēties, kad jālieto zāles, tiek ieteikts tās lietot aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Ja esat lietojis Cibinco vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Cibinco vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Jums varētu rasties dažas no 4. punktā aprakstītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Cibinco

- Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien līdz nākamās devas lietošanas reizei nav atlicis mazāk par 12 stundām.
- Ja līdz nākamās devas lietošanas reizei ir atlicis mazāk par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Cibinco

Nepārtrauciet Cibinco lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu un meklējiet medicīnisku palīdzību, ja novērojat šādas blakusparādības:

- jostas roze (*herpes zoster*), sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūslīšu veidošanos un drudzi;
- asins recekļu veidošanās plaušās, kājās vai iegurnī, kas izpaužas ar tādiem simptomiem kā sāpes un tūska kājā, sāpes krūtīs vai elpas trūkums.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Slikta dūša (nelabums)

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Aukstumpumpas un citas *herpes simplex* infekcijas
- Vemšana
- Sāpes kuņģī
- Galvassāpes
- Reibonis
- Akne
- Enzīma, ko sauc par kreatīnfosfokināzi, līmeņa paaugstināšanās asins analīzē

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pneimonija (plaušu infekcija)
- Zems trombocītu skaits asins analīzē
- Zems balto asins šūnu skaits asins analīzē
- Paaugstināts tauku (holesterīna) līmenis asins analīzē (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt Cibinqo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, pudeles vai blistera folijas pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cibinqo satur

- Aktīvā viela ir abrocitinibs.
Katra 50 mg tablete satur 50 mg abrocitiniba.
Katra 100 mg tablete satur 100 mg abrocitiniba.
Katra 200 mg tablete satur 200 mg abrocitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460i), kalcija hidroģēnfosfāts (bezūdens) (E341ii), nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts (E470b).
Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, makrogols (E1521), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (skatīt 2. punktu “Cibinqo satur laktozi un nātriju”).

Cibinqo ārējais izskats un iepakojums

Cibinqo 50 mg tabletes ir sārtas, aptuveni 11 mm garas un 5 mm platas, ovālas tabletes ar iespiestu “PFE” vienā pusē un “ABR 50” otrā pusē.

Cibinqo 100 mg tabletes ir sārtas, apaļas tabletes, aptuveni 9 mm diametrā, ar iespiestu “PFE” vienā pusē un “ABR 100” otrā pusē.

Cibinqo 200 mg tabletes ir sārtas, aptuveni 18 mm garas un 8 mm platas, ovālas tabletes, ar iespiestu “PFE” vienā pusē un “ABR 200” otrā pusē.

50 mg, 100 mg un 200 mg tabletes tiek piegādātas polivinilidēnhlorīda (PVDH) blisteros ar alumīnija folijas pārklāju vai augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar polipropilēna aizbāzni. Katrā blistera iepakojumā 14, 28 vai 91 tablete. Katrā pudeles iepakojumā 14 vai 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<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