

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety
Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety
Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg abrocitinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,37 mg monohydrátu laktózy.

Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg abrocitinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,73 mg monohydrátu laktózy.

Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg abrocitinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5,46 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety

Ružová, približne 11 mm dlhá a 5 mm široká oválna tableta, do ktorej je na jednej strane vyryté „PFE“ a na druhej strane „ABR 50“.

Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety

Ružová, okrúhla tableta s priemerom približne 9 mm, do ktorej je na jednej strane vyryté „PFE“ a na druhej strane „ABR 100“.

Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety

Ružová, približne 18 mm dlhá a 8 mm široká oválna tableta, do ktorej je na jednej strane vyryté „PFE“ a na druhej strane „ABR 200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cibinqo je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a ďalej sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou atopickej dermatitídy.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne.

- Začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne sa odporúča pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Pre iných pacientov, ktorí môžu mať prospech zo začiatkovej dávky 100 mg, pozri časti 4.4 a 4.8.
- Počas liečby sa dávka môže znížiť alebo zvýšiť na základe znášateľnosti a účinnosti. Na udržiavaciu liečbu sa má zvoliť najnižšia účinná dávka. Maximálna denná dávka je 200 mg.

Cibinqo sa môže používať s alebo bez lokálnych liečebných terapií na atopickú dermatitídu.

U pacientov bez akýchkoľvek dôkazov o prínose liečby po 24 týždňoch sa musí zvážiť ukončenie liečby.

Laboratórne sledovanie

Tabuľka 1 Merané laboratórne parametre a pokyny k sledovaniu

Merané laboratórne parametre	Pokyny k sledovaniu	Postup
Úplný krvný obraz vrátane počtu krvných doštičiek, absolútneho počtu lymfocytov (<i>absolute lymphocyte count</i> - ALC), absolútneho počtu neutrofilov (<i>absolute neutrophil count</i> - ANC) a hemoglobínu (Hb)	Pred začiatkom liečby, 4 týždne po začiatku a potom v súlade s bežnou starostlivosťou o pacienta.	Krvné doštičky: liečba sa musí ukončiť, ak je počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ALC: liečba sa musí prerušiť, ak je $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ a môže sa znova obnoviť, keď sa ALC upraví nad túto hodnotu. Ak sa takáto hodnota potvrdí, liečba sa musí ukončiť.
		ANC: liečba sa musí prerušiť, ak je $\text{ANC} < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ a môže sa znova obnoviť, keď sa ANC upraví nad túto hodnotu.
		Hb: liečba sa musí prerušiť, ak je $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$, a znova sa môže obnoviť, keď sa Hb upraví nad túto hodnotu.
Lipidové parametre	Pred začiatkom liečby, 4 týždne po začiatku a potom podľa pacientovho rizika kardiovaskulárneho ochorenia a klinických odporúčaní pre hyperlipidémiu.	U pacientov sa musí sledovať hyperlipidémia podľa klinických odporúčaní.

Začiatok liečby

Liečba sa nesmie začať u pacientov, ktorí majú počet krvných doštičiek $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, absolútny počet lymfocytov (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, absolútny počet neutrofilov (ANC) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo ktorí majú hodnotu hemoglobínu $< 10 \text{ g/dl}$ (pozri časť 4.4).

Prerušenie liečby

Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, sepsa alebo oportúnna infekcia, musí sa zväžiť prerušenie dávkovania kým sa infekcia nedostane pod kontrolu (pozri časť 4.4).

Prerušenie dávkovania môže byť potrebné na manažment laboratórnych abnormalít opísaný v tabuľke 1.

Vynechané dávky

V prípade vynechania dávky sa pacientom má poradiť, aby danú dávku užili hneď ako je to možné, pokiaľ do nasledujúcej dávky neostáva menej ako 12 hodín. V takom prípade pacient nemá užiť vynechanú dávku. Následne sa v dávkovaní má znova pokračovať podľa normálneho plánovaného harmonogramu.

Interakcie

U pacientov liečených duálnymi silnými inhibítormi CYP2C19 a stredne silnými inhibítormi CYP2C9 alebo len silnými inhibítormi CYP2C19 (napr. fluvoxamín, flukonazol, fluoxetín a tiklopidín) sa má odporúčaná dávka znížiť o polovicu, na 100 mg alebo 50 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Neodporúča sa súbežná liečba so stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmov CYP2C19/CYP2C9 (napr. rifampicínom, apalutamidom, efavirenzom, enzalutamidom, fenytoínom) (pozri časť 4.5).

U pacientov užívajúcich lieky znižujúce žalúdočnú kyselinu (napr. antacidá, inhibítory protónovej pumpy a antagonisty H₂-receptora) sa má zväžiť dávka abrocitinibu 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, tzn. odhadovanou mierou glomerulárnej filtrácie (eGFR) 60 až $< 90 \text{ ml/min}$, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne ťažkou (eGFR 30 až $< 60 \text{ ml/min}$) poruchou funkcie obličiek sa má odporúčaná dávka abrocitinibu znížiť o polovicu, na 100 mg alebo 50 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

U pacientov s ťažkou (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) poruchou funkcie obličiek je odporúčaná začiatková dávka 50 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 100 mg (pozri časť 5.2).

Abrocitinib sa neštudoval u pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease* - ESRD), ktorí sa liečia renálnou substitučnou liečbou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Child-Pugh skóre A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh skóre B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Abrocitinib je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou (Child-Pugh skóre C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Starší ľudia

Odporúčaná začiatková dávka pre pacientov vo veku 65 rokov alebo viac je 100 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Cibinqa u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Cibinqo sa skúmalo u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov. Avšak, vzhľadom na kostné nálezy u juvenilných potkanov (porovnateľných s 3-mesačnými deťmi) (pozri časť 5.3), sú potrebné ďalšie dlhodobé údaje u dospievajúcich vo fáze rastu, aby sa mohol urobiť záver, že prínosy prevažujú nad rizikami. Momentálne dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Tento liek sa má užívať perorálne jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla, každý deň v približne rovnakom čase.

Ak sa u pacientov vyskytne nevoľnosť, môže ju zmierniť užívanie tabliet s jedlom.

Tablety sa majú prehltnúť vcelku, s vodou a nemajú sa rozdeľovať, drviť alebo žuvať, pretože tieto spôsoby neboli v klinických skúšaní skúmané.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne závažné systémové infekcie vrátane tuberkulózy (TBC) (pozri časť 4.4).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2).
- Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné infekcie

U pacientov liečených abrocitinibom boli hlásené závažné infekcie. Najčastejšími závažnými infekciami v klinických skúšaní boli herpes simplex, herpes zoster a pneumónia (pozri časť 4.8).

Liečba sa nesmie začať u pacientov s aktívnou závažnou systémovou infekciou (pozri časť 4.3).

Pred začiatkom liečby abrocitinibom sa musia zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov:

- s chronickou alebo opakujúcou sa infekciou
- ktorí boli vystavení TBC
- so závažnou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze
- ktorí sa zdržiavali v oblastiach s endemickou TBC alebo endemickými mykózami, alebo cez takéto oblasti cestovali
- so základnými stavmi, ktoré ich môžu predisponovať na infekciu.

Počas liečby abrocitinibom a po nej sa pacienti musia dôkladne sledovať, či sa u nich nevyvíjajú príznaky a prejavy infekcie. Pacientovi, u ktorého sa počas liečby vyvinie nová infekcia, sa musia promptne urobiť kompletne diagnostické testy a musí sa začať s príslušnou antimikrobiálnou liečbou. Pacient sa musí dôkladne sledovať a liečba sa musí dočasne prerušiť, ak pacient neodpovedá na štandardnú liečbu.

Tuberkulóza

V klinických skúšaní s abrocitinibom bola pozorovaná tuberkulóza. U pacientov sa má pred začiatkom liečby urobiť skrining na TBC a u pacientov v oblastiach s vysokým endemickým výskytom TBC sa má zvážiť každoročný skrining. Abrocitinib sa nesmie podávať pacientom s aktívnou TBC (pozri časť 4.3). U pacientov s novodiagnostikovanou latentnou TBC alebo

predchádzajúcou neliečenou latentnou TBC sa pred začiatkom liečby musí začať preventívna liečba latentnej TBC.

Reaktivácia vírusov

V klinických skúšaníach bola hlásená reaktivácia vírusov vrátane reaktivácie herpesových vírusov (napr. herpes zoster, herpes simplex) (pozri časť 4.8). Miera infekcií herpes zoster bola vyššia u pacientov liečených dávkou 200 mg, vo veku 65 rokov a starších, s herpes zoster v osobnej anamnéze, s potvrdeným $ALC < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ pred udalosťou a u pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou pri zaradení do klinických skúšaní (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta vyvinie herpes zoster, musí sa zvážiť dočasné prerušenie liečby, až kým epizóda neodoznie.

Pred začiatkom liečby a počas liečby sa má realizovať skrining na vírusovú hepatitídu v súlade s klinickými usmerneniami. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s preukázanou aktívnou hepatitídou B alebo hepatitídou C (pozitívny PCR test na hepatitídu C) (pozri časť 5.2). Pacienti, ktorí boli negatívni na povrchový antigén hepatitídy B, pozitívni na protilátku proti jadrovému antigénu hepatitídy B a pozitívni na protilátku proti povrchovému antigénu hepatitídy B, boli testovaní na DNA vírusu hepatitídy B (HBV). Pacienti, ktorí mali HBV DNA nad dolnú hranicu kvantifikácie (*lower limit of quantification* - LLQ), boli vylúčení zo skúšania. Pacienti, ktorí boli negatívni na HBV DNA alebo ju mali nižšiu ako LLQ, mohli začať s liečbou a sledovala sa u nich HBV DNA. Ak sa deteguje HBV DNA, je nutná konzultácia so špecialistom na ochorenia pečene.

Očkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odpovedi na očkovanie u pacientov liečených abrocitinibom. Počas liečby alebo krátko pred ňou sa má vylúčiť používanie živých oslabených očkovacích látok. Pred začiatkom liečby týmto liekom sa odporúča, aby pacienti mali aktuálne všetky imunizácie vrátane profylaktických očkovaní proti herpes zoster v súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre očkovanie.

Trombotické udalosti vrátane pľúcnej embólie

U pacientov liečených abrocitinibom boli hlásené udalosti hlbokkej žilovej trombózy (*deep venous thrombosis* - DVT) a pľúcnej embólie (PE) (pozri časť 4.8). U pacientov s vysokým rizikom DVT/PE sa musí abrocitinib používať s opatrnosťou. Rizikové faktory, ktoré sa musia brať do úvahy pri stanovovaní pacientovho rizika DVT/PE, zahŕňajú vyšší vek, obezitu, DVT/PE v anamnéze, protrombotickú poruchu, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie, prípady, keď pacienti podstupujú veľký chirurgický zákrok alebo sú dlhšie imobilizovaní. Ak dôjde ku klinickým prejavom DVT/PE, liečba sa musí ukončiť, pacientov je potrebné ihneď vyšetriť a musí nasledovať vhodná liečba.

Malignita (vrátane nemelanómového nádorového ochorenia kože)

V klinických skúšaníach s abrocitinibom sa pozorovali malignity vrátane nemelanómového nádorového ochorenia kože (NMSC). Klinické údaje nie sú dostatočné na vyhodnotenie potenciálneho vzťahu medzi expozíciou abrocitinibu a vývojom malignít. Prebiehajú dlhodobé hodnotenia bezpečnosti.

Pred začiatkom liečby abrocitinibom sa majú zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov so známou malignitou, inou ako úspešne liečené NMSC alebo karcinóm krčka maternice *in situ* alebo pri zvažovaní pokračovania liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita. U pacientov so zvýšeným rizikom nádorového ochorenia kože sa odporúča pravidelné kožné vyšetrenie.

Hematologické abnormality

Potvrdené $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ a počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ sa pozorovali u menej ako 0,5 % pacientov v klinických skúšaníach (pozri časť 4.8). Liečba abrocitinibom sa nesmie začať u pacientov, ktorí majú počet krvných doštičiek $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, ANC

$< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo ktorí majú hodnotu hemoglobínu $< 10 \text{ g/dl}$ (pozri časť 4.2). Kompletný krvný obraz sa má sledovať 4 týždne po začiatku liečby a potom v súlade s bežným manažmentom pacienta (pozri tabuľku 1).

Lipidy

U pacientov liečených abrocitinibom boli v porovnaní s placebom hlásené od dávky závislé zvýšenia krvných lipidových parametrov (pozri časť 4.8). Lipidové parametre sa majú vyhodnocovať približne 4 týždne po začiatku liečby a následne podľa pacientovho rizika kardiovaskulárneho ochorenia (pozri tabuľku 1). Vplyv zvýšenia týchto lipidových parametrov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený. Z dôvodu známych kardiovaskulárnych rizík asociovaných s hyperlipidémiou sa majú pacienti s abnormálnymi lipidovými parametrami ďalej sledovať a manažovať v súlade s klinickými usmerneniami. U pacientov s vysokou záťažou kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi sa musia zvážiť riziká a prínosy abrocitinibu v porovnaní s inými dostupnými terapiami atopickej dermatitídy. Ak sa zvolí liečba abrocitinibom, musia sa implementovať intervencie na manažment lipidových koncentrácií v súlade s klinickými odporúčaniami.

Starší ľudia

Bezpečnostný profil pozorovaný u starších pacientov bol podobný ako bezpečnostný profil u dospelých populácie s nasledujúcimi výnimkami: vyšší podiel pacientov vo veku 65 rokov a starších ukončil klinické skúšania a títo pacienti mali vyššiu pravdepodobnosť závažných nežiaducich reakcií v porovnaní s mladšími pacientmi; pacienti vo veku 65 rokov a starší mali vyššiu pravdepodobnosť vývoja nízkeho počtu krvných doštičiek a nízkych hodnôt ALC; miera incidencie herpes zoster bola vyššia u pacientov vo veku 65 rokov a starších ako u mladších pacientov (pozri časť 4.8). Údaje o pacientoch vo veku viac ako 75 rokov sú obmedzené.

Imunosupresívne stavy alebo lieky

Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s imunodeficientnými poruchami a pacienti s prvostupňovým príbuzným s dedičnou imunodeficienciou a o týchto pacientoch nie sú k dispozícii žiadne informácie.

Kombinácia s biologickými imunomodulátormi, silnými imunosupresívami, ako sú cyklosporín a iné inhibitory Janusových kináz (JAK), sa neštudovala. Ich súbežné používanie s abrocitinibom sa neodporúča, pretože nie je možné vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie.

Pomocné látky

Monohydrát laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózevej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál iných liekov ovplyvniť farmakokinetiku abrocitinibu

Abrocitinib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom enzýmov CYP2C19 a CYP2C9 a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmov CYP3A4 a CYP2B6 a jeho aktívne metabolity sa vylučujú obličkami a sú substrátmi transportéra organických aniónov 3 (OAT3). Preto môžu byť expozície abrocitinibu a/alebo jeho aktívnych metabolitov ovplyvnené liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú tieto enzýmy a transportér. Príslušné úpravy dávkovania sú uvedené v časti 4.2.

Súbežné podávanie s inhibítormi CYP2C19/CYP2C9

Keď sa 100 mg abrocitinibu podávalo súbežne s fluvoxamínom (silný inhibítor CYP2C19 a stredne silný inhibítor CYP3A) alebo flukonazolom (silný inhibítor CYP2C19, stredne silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A), rozsah expozície abrocitinibových aktívnych metabolitov (pozri časť 5.2) sa zvýšil o 91 %, respektíve o 155 % v porovnaní s podávaním samostatne (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s induktormi CYP2C19/CYP2C9

Podávanie 200 mg abrocitinibu po viacerých dávkach rifampicínu, silného induktora enzýmov CYP, viedlo k redukcii expozícií abrocitinibových aktívnych metabolitov o približne 56 % (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s inhibítormi OAT3

Keď sa abrocitinib 200 mg podával súbežne s probenecidom, inhibítorom OAT3, expozície abrocitinibových aktívnych metabolitov sa zvýšili o približne 66 %. Toto zvýšenie nie je klinicky významné a nie je potrebná úprava dávkovania.

Súbežné podávanie s liekmi zvyšujúcimi žalúdočné pH

Keď sa abrocitinib 200 mg podával súbežne s famotidínom 40 mg, antagonistom H₂-receptora, expozície abrocitinibových aktívnych metabolitov sa znížili o približne 35 %. Vplyv zvýšeného žalúdočného pH prostredníctvom antacid alebo inhibítorov protónovej pumpy (omeprazol) na farmakokinetiku abrocitinibu sa neštudoval a môže byť podobný ako sa pozorovalo s famotidínom. Vyššia denná dávka 200 mg sa má zväziť u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, pretože môžu znížiť účinnosť abrocitinibu.

Potenciál abrocitinibu ovplyvniť farmakokinetiku iných liekov

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné účinky abrocitinibu v interakčných štúdiách s perorálnymi kontraceptívami (napr. etinylestradiol/levonorgestrel).

In vitro je abrocitinib inhibítor glykoproteínu P (P-gp). Súbežné podávanie dabigatranetexilátu (substrátu P-gp) s jednou dávkou abrocitinibu 200 mg zvyšovalo AUC_{inf} a C_{max} dabigatranu o približne 53 %, respektíve 40 % v porovnaní so samostatným podávaním. Pri súbežnom používaní abrocitinibu s dabigatranom sa musí postupovať s opatrnosťou. Nevyhodnocoval sa vplyv abrocitinibu na farmakokinetiku iných substrátov P-gp. Je potrebné postupovať opatrne, pretože sa môžu zvýšiť hladiny substrátov P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako napríklad digoxín.

In vitro je abrocitinib inhibítor enzýmu CYP2C19. Súbežné podávanie abrocitinibu 200 mg jedenkrát denne s jednou dávkou omeprazolu 10 mg zvyšovalo AUC_{inf} a C_{max} omeprazolu o približne 189 % a 134 % v tomto poradí, čo indikuje, že abrocitinib je stredne silný inhibítor enzýmu CYP2C19. Pri súbežnom používaní abrocitinibu s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sa primárne metabolizujú prostredníctvom enzýmu CYP2C19 (napr. S-mefenytóin a klopidogrel), sa musí postupovať s opatrnosťou. Môže byť potrebné upraviť dávku iných liekov, ktoré sa primárne metabolizujú prostredníctvom enzýmu CYP2C19, v súlade so súhrnom charakteristických vlastností týchto liekov (napr. citalopram, klobazam, escitalopram a selumetinib).

Súbežné podávanie abrocitinibu 200 mg jedenkrát denne s jednou dávkou kofeínu 100 mg zvyšovalo AUC_{inf} kofeínu o 40 %, pričom nemalo vplyv na C_{max}, čo naznačuje, že abrocitinib je mierny inhibítor enzýmu CYP1A2. Nie je možné uviesť žiadne všeobecné odporúčanie na úpravu dávkovania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a 1 mesiac po poslednej dávke Cibinqa. U žien vo fertilnom veku sa má podporovať plánovanie a prevencia gravidity.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití abrocitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Ukázalo sa, že abrocitinib spôsobuje embryofetálnu letalitu u gravidných potkanov a králikov, skeletálne odchýlky u plodov gravidných potkanov a králikov a má vplyv na pôrod a peri/postnatálny vývin u potkanov (pozri časť 5.3). Cibinqo je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti abrocitinibu v materskom mlieku u ľudí, účinkoch na dojčené dieťa alebo účinkoch na produkciu mlieka. Abrocitinib sa vylučoval do mlieka laktujúcich potkanov. Nedá sa vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá a Cibinqo je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Na základe zistení u potkanov môže perorálne podávanie Cibinqa viesť k dočasne redukovanej fertilita u samíc s reprodukčným potenciálom. Účinky na fertilitu samíc potkana boli reverzibilné 1 mesiac po ukončení perorálneho podávania abrocitinibu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cibinqo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú nevoľnosť (15,1 %), bolesť hlavy (7,9 %), akné (4,8 %), herpes simplex (4,2 %), zvýšená kreatínfosfokináza v krvi (3,8 %), vracanie (3,5 %), závraty (3,4 %) a bolesť v hornej časti brucha (2,2 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami sú infekcie (0,3 %) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Celkovo sa v klinických skúšaníach liečilo abrocitinibom 3 582 pacientov s atopickou dermatitídou. Z nich 2 784 pacientov (čo predstavuje 3 006 pacientorokov expozície) bolo liečených konzistentnými dávkovacími režimami buď abrocitinibom 100 mg (1 023 pacientov), alebo 200 mg (1 761 pacientov). U 1 451 pacientov trvala expozícia najmenej 48 týždňov. Päť placebom kontrolovaných klinických skúšaní bolo integrovaných (703 pacientov s dávkovaním 100 mg jedenkrát denne, 684 pacientov s dávkovaním 200 mg jedenkrát denne a 438 pacientov na placebe) na hodnotenie bezpečnosti abrocitinibu v porovnaní s placebom počas až 16 týždňov.

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, pričom sa používajú nasledovné kategórie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V každej skupine podľa frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		herpes simplex ^a herpes zoster ^b	pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopénia lymfopénia
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia ^c
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy závraty	
Poruchy ciev			trombotické udalosti vrátane pľúcnej embólie ^d
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie bolesť hornej časti brucha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená kreatínfosfokináza > 5 × ULN ^e	

- Herpes simplex zahŕňa orálny herpes, oftalmický herpes simplex, genitálny herpes a herpetickú dermatitídu.
- Herpes zoster zahŕňa oftalmický herpes zoster.
- Hyperlipidémia zahŕňa dyslipidémiu a hypercholesterolémiu.
- Trombotické udalosti zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu.
- Zahŕňa zmeny detegované počas laboratórneho sledovania (pozri nižšie uvedený text).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaní s trvaním až do 16 týždňov boli infekcie hlásené u 27,4 % pacientov liečených placebom a u 34,9 % pacientov liečených abrocitinibom 100 mg a u 34,8 % pacientov liečených abrocitinibom 200 mg. Najčastejšie infekcie boli mierne alebo stredne ťažké. Percentá pacientov s hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s infekciou v skupinách 200 mg a 100 mg boli v porovnaní s placebom nasledovné: herpes simplex (4,2 % a 2,8 % verus 1,4 %), herpes zoster (1,2 % a 0,6 % verus 0 %), pneumónia (0,1 % a 0,1 % verus 0 %). Herpes simplex bol častejší u pacientov, ktorí mali v anamnéze herpes simplex alebo herpetický ekzém. Väčšina udalostí herpes zoster bola s postihnutím jedného dermatómu a bola nezávažná. Väčšina oportúnnych infekcií boli prípady herpes zoster (0,61 na 100 pacientorokov v skupine abrocitinib 100 mg a 1,23 na 100 pacientorokov v skupine abrocitinib 200 mg), z ktorých väčšina boli nezávažné multidermatómové kožné infekcie. Zo všetkých pacientov liečených v klinických skúšaní s konzistentnými dávkovacími režimami abrocitinibu 100 mg alebo 200 mg, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania, bola miera incidencie herpes zoster u pacientov liečených abrocitinibom 200 mg (4,83 na 100 pacientorokov) vyššia ako u pacientov liečených 100 mg (2,39 na 100 pacientorokov). Miery incidencie herpes zoster boli vyššie aj u pacientov vo veku 65 rokov a starších (HR 3,68), u pacientov s herpes zoster v osobnej anamnéze (HR 3,61), u pacientov so závažnou atopickou dermatitídou vo východiskovom stave (HR 1,28) a potvrdeným ALC < 1,0 × 10³/mm³ pred udalosťou herpes zoster (HR 1,84) (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s trvaním až do 16 týždňov bola miera závažných infekcií 1,81 na 100 pacientorokov u pacientov liečených placebom, 3,32 na 100 pacientorokov u pacientov liečených dávkou 100 mg a 1,12 na 100 pacientorokov u pacientov liečených dávkou 200 mg. U všetkých pacientov liečených v klinických skúšaní konzistentnými dávkovacími režimami buď abrocitinibu 100 mg, alebo abrocitinibu 200 mg, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania, bola miera závažných infekcií 2,43 na 100 pacientorokov pri liečbe dávkou 100 mg a 2,46 na 100 pacientorokov pri liečbe dávkou 200 mg. Najčastejšie hlásenými závažnými infekciami boli herpes simplex, herpes zoster a pneumónia (pozri časť 4.4).

Trombotické udalosti vrátane pľúcnej embólie

U všetkých pacientov liečených v klinických skúšaní konzistentnými dávkovacími režimami buď abrocitinibu 100 mg alebo 200 mg, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania, bola miera výskytu PE 0,17 na 100 pacientorokov pre 200 mg a 0,08 na 100 pacientorokov pre 100 mg. Miera výskytu DVT bola 0,11 na 100 pacientorokov v 200 mg skupine a 0 na 100 pacientorokov v 100 mg skupine (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia

V placebom kontrolovaných skúšaní s trvaním až do 16 týždňov bola liečba spojená so znížením počtu krvných doštičiek súvisiacim s dávkou. Maximálne účinky na krvné doštičky sa pozorovali do 4 týždňov a potom sa počet krvných doštičiek upravil na východiskovú hodnotu napriek pokračujúcej liečbe. Potvrdené počty krvných doštičiek $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ boli hlásené u 0,1 % pacientov vystavených dávke 200 mg a u 0 pacientov liečených dávkou 100 mg alebo placebom. U všetkých pacientov liečených v klinických skúšaní konzistentnými dávkovacími režimami buď abrocitinibu 100 mg alebo 200 mg, vrátane pacientov zaradených do dlhodobého predĺženia klinického skúšania, bola potvrdená miera počtu krvných doštičiek $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 0,17 na 100 pacientorokov pre 200 mg a 0 na 100 pacientorokov pre 100 mg s najvyšším výskytom v 4. týždni. Pacienti vo veku 65 rokov a starší mali vyššiu mieru počtu krvných doštičiek $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (pozri časť 4.4).

Lymfopenia

V placebom kontrolovaných skúšaní s trvaním až do 16 týždňov bol potvrdený ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ u 0,3 % pacientov liečených dávkou 200 mg a u 0 % pacientov liečených dávkou 100 mg alebo placebom. V oboch prípadoch k tomu došlo v prvých 4 týždňoch expozície. U všetkých pacientov liečených v klinických skúšaní konzistentnými dávkovacími režimami buď abrocitinibu 100 mg alebo 200 mg, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania, bola miera potvrdeného ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 0,56 na 100 pacientorokov pre 200 mg a 0 na 100 pacientorokov pre 100 mg, pričom najvyššia miera bola pozorovaná u pacientov vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 4.4).

Zvýšenia lipidov

V placebom kontrolovaných skúšaní s trvaním až do 16 týždňov došlo k od dávky závislému zvýšeniu cholesterolu viazaného na lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL-c), celkového cholesterolu a cholesterolu viazaného na lipoproteíny s vysokou hustotou (HDL-c) oproti placebo po 4 týždňoch, ktoré pretrvávalo až do konečnej návštevy v liečebnom období. Nedošlo k žiadnej významnej zmene v pomere LDL/HDL u pacientov liečených abrocitinibom oproti pacientom liečeným placebom. Udalosti súvisiace s hyperlipidémiou sa vyskytli u 0,4 % pacientov vystavených abrocitinibu 100 mg, 0,6 % pacientov vystavených dávke 200 mg a 0 % pacientov vystavených placebo (pozri časť 4.4).

Zvýšenia kreatínfosfokinázy (CPK)

V placebom kontrolovaných skúšaní s trvaním až do 16 týždňov došlo k významným zvýšeniam hodnôt CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), ktoré sa vyskytli u 1,8 % pacientov liečených placebom, 1,8 % pacientov liečených dávkou abrocitinibu 100 mg a 3,8 % pacientov liečených dávkou abrocitinibu 200 mg. Väčšina zvýšení bola prechodná a žiadne zvýšenie nevedlo k ukončeniu liečby.

Nauzea

V placebom kontrolovaných skúšaní s trvaním až do 16 týždňov bola nevoľnosť hlásená u 1,8 % pacientov liečených placebom a u 6,3 % pacientov liečených dávkou abrocitinibu 100 mg a u 15,1 % pacientov liečených dávkou abrocitinibu 200 mg. K ukončeniu liečby v dôsledku nevoľnosti došlo u 0,4 % pacientov liečených abrocitinibom. U pacientov s nevoľnosťou sa nevoľnosť objavila u 63,5 % pacientov v prvom týždni liečby. Medián trvania nevoľnosti bol 15 dní. Väčšina prípadov bola mierna až stredne ťažká.

Pediatrická populácia

Celkovo 635 dospelých (vo veku 12 až menej ako 18 rokov) bolo v klinických skúšaní u pacientov s atopickou dermatitídou liečených s abrocitinibom, čo predstavovalo expozíciu

851,5 pacientorokov. Bezpečnostný profil pozorovaný u dospievajúcich v klinických skúšaníach u pacientov s atopickou dermatitídou bol podobný ako bezpečnostný profil v dospeljej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Cibinqo sa podával v klinických skúšaníach až do jednotlivej perorálnej dávky 800 mg a 400 mg jedenkrát denne počas 28 dní. Nežiaduce reakcie boli porovnateľné s nežiaducimi reakciami pri nižších dávkach a neidentifikovali sa žiadne špecifické toxicity. V prípade predávkovania sa odporúča, aby sa pacient sledoval, či sa nevyskytnú prejavy a príznaky nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Liečba má byť symptomatická a podporná. Neexistuje žiadne špecifické antidotum na predávkovanie týmto liekom.

Farmakokinetické údaje až do a vrátane jednotlivej perorálnej dávky 800 mg u zdravých dospelých dobrovoľníkov indikujú, že sa očakáva, že viac ako 90 % podanej dávky sa eliminuje do 48 hodín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné dermatologiká; liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov; ATC kód: D11AH08

Mechanizmus účinku

Abrocitinib je inhibítor Janusovej kinázy (JAK)1. JAK-y sú intracelulárne enzýmy, ktoré prenášajú signály vznikajúce interakciami cytokínov alebo rastových faktorov s receptormi na bunkovej membráne, aby sa ovplyvnili bunkové procesy hematopoetických a imunitných bunkových funkcií. JAK-y fosforylujú a aktivujú signálne transduktory a aktivátory transkripcie (STAT), ktoré modulujú vnútrobunkovú aktivitu vrátane génovej expresie. Inhibícia JAK1 moduluje signálne dráhy tým, že zabraňuje fosforylácii a aktivácii STAT.

V biochemických testoch bol abrocitinib selektívny pre JAK1 vo vzťahu k ostatným trom JAK izoformám, JAK2 (28-násobne), JAK3 (> 340-násobne) a tyrozín kináze 2 (TYK2, 43-násobne). V bunkových podmienkach preferenčne inhibuje cytokínmi indukovanú fosforyláciu STAT prostredníctvom signálnych párov obsahujúcich JAK1 a veľmi nevyužíva signalizáciu prostredníctvom párov JAK2/JAK2 alebo JAK2/TYK2. Relevancia selektívnej enzymatickej inhibície špecifických enzýmov JAK pre klinický účinok nie je aktuálne známa.

Farmakodynamické účinky

Klinické biomarkery

Liečba abrocitinibom sa spájala s od dávky závislou redukcíou sérových biomarkerov zápalu pri atopickej dermatitíde [interleukín-31 (IL-31), interleukín-22 (IL-22), počet eozinofilov a týmusom a aktiváciou regulovaný chemokín (TARC)], JAK1 signalizáciou [počet prirodzených zabíjačských (NK) buniek a interferónom gama indukovaný proteín 10 (IP-10)] alebo oboma [vysoko senzitívny C-reaktívny proteín (hsCRP)]. Tieto zmeny boli reverzibilné po ukončení liečby.

Do 2 týždňov po začiatku liečby abrocitinibom sa zvýšil priemerný absolútny počet lymfocytov a do 9. mesiaca liečby sa vrátil na východiskovú hodnotu. Väčšina pacientov si udržiavala ALC v rámci referenčného rozsahu. Liečba abrocitinibom sa spájala so zvýšením počtu B lymfocytov

súvisiacim s dávkou a so znížením počtu NK buniek závislým od dávky. Klinický význam týchto zmien v počtoch B lymfocytov a NK buniek nie je známy.

Elektrofyziológia srdca

Účinok abrocitinibu na QTc interval sa skúmal u pacientov, ktorí dostali jednu supratherapeutickú dávku abrocitinibu 600 mg v placebom kontrolovanom a pozitívne kontrolovanom klinickom skúšaní zameranom na QT. Pozoroval sa od koncentrácie závislý účinok abrocitinibu na predĺžovanie QTc intervalu, pričom priemer (90 % interval spoľahlivosti) predĺženia QTc intervalu bol 6,0 (4,52; 7,49) ms, z čoho vyplýva, že abrocitinib nemá klinicky relevantný účinok na QTc interval v testovanej dávke.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť abrocitinibu v monoterapii a v kombinácii so základnou lokálnou liečbou indikovanou lekárom počas 12 až 16 týždňov sa hodnotili u 1 616 pacientov v 3 pivotných randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach 3. fázy (MONO-1, MONO-2 a COMPARE). Okrem toho sa účinnosť a bezpečnosť abrocitinibu v monoterapii počas 52 týždňov (s možnosťou záchranej liečby pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu) hodnotili u 1 233 pacientov v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní 3. fázy (REGIMEN). Pacienti v týchto 4 klinických skúšaniach boli vo veku 12 a viac rokov a mali stredne ťažkú až ťažkú atopickú dermatitídu definovanú na základe skóre celkového hodnotenia skúšajúcim (*Investigator's Global Assessment - IGA*) ≥ 3 , skóre indexu plochy a závažnosti ekzému (*Eczema Area and Severity Index - EASI*) ≥ 16 , postihnutej BSA ≥ 10 % a skóre na stupnici numerického hodnotenia maximálneho pruritu (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale - PP-NRS*) ≥ 4 pri zaradení do klinického skúšania pred randomizáciou. Pacienti, ktorí predtým nemali adekvátnu odpoveď alebo u ktorých sa neodporúčali lokálne liečby z medicínskych dôvodov alebo ktorí boli liečení systémovými terapiami, neboli vhodní na zaradenie. Všetci pacienti, ktorí ukončili základné skúšania, boli vhodní na zaradenie do dlhodobého predĺženia klinického skúšania EXTEND.

Východiskové charakteristiky

V placebom kontrolovaných skúšaniach (MONO-1, MONO-2, COMPARE) a v nezaslepenom klinickom skúšaní s indukčnou liečbou, ktorá pokračovala randomizovanou fázou s udržiavacou liečbou (REGIMEN) vo všetkých liečebných skupinách bolo 41,4 % až 51,1 % žien, 59,3 % až 77,8 % bolo kaukazskej rasy, 15,0 % až 33,0 % bolo aziatov a 4,1 % až 8,3 % bolo černochovo a priemerný vek bol 32,1 až 37,7 roka. Do týchto skúšaní bolo zaradených celkovo 134 pacientov vo veku 65 rokov a starších. V týchto skúšaniach 32,2 % až 40,8 % malo východiskové IGA 4 (ťažká atopická dermatitída) a u 41,4 % až 59,5 % pacientov bola predtým atopická dermatitída liečená systémovými terapiami. Východiskové priemerné EASI skóre bolo v rozsahu od 28,5 do 30,9, východiskové PP-NRS bolo v rozsahu od 7,0 do 7,3 a východisková hodnota dermatologického indexu kvality života (DLQI) bola v rozsahu od 14,4 do 16,0.

Klinická odpoveď

Klinické skúšania v monoterapii v trvaní 12-týždňov (MONO-1, MONO-2) a s kombinovanou liečbou v trvaní 16 týždňov (COMPARE)

Signifikantne väčší podiel pacientov dosiahol oba primárne koncové ukazovatele IGA 0 alebo 1 a/alebo EASI-75 s dávkou 100 mg alebo 200 mg abrocitinibu jedenkrát denne v porovnaní s placebom po 12 týždňoch alebo 16 týždňoch (pozri tabuľku 3 a tabuľku 4).

Signifikantne vyšší podiel pacientov dosiahol zlepšenie PP-NRS najmenej o 4 body s dávkou 100 mg alebo 200 mg abrocitinibu jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Toto zlepšenie sa pozorovalo už po 2 týždňoch a pretrvávalo až do 12. týždňa (obrázok 1).

V klinickom skúšaní COMPARE sa preukázala superiorita abrocitinibu 200 mg v porovnaní s dupilumabom po 2 týždňoch pre podiel pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie PP-NRS najmenej

o 4 body so signifikantne lepšimi odpoveďami na svrbenie pozorovanými už po 4 dňoch od prvej dávky.

Účinky liečby v podskupinách (napr. podľa hmotnosti, veku, pohlavia, rasy a predchádzajúcej systémovej liečby imunosupresívami) v MONO-1, MONO-2 a COMPARE boli porovnateľné s výsledkami v celkovej populácii skúšania.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti abrocitinibu v monoterapii po 12 týždňoch

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12 týždňov			12 týždňov		
	Abrocitinib v monoterapii		PBO N = 77	Abrocitinib v monoterapii		PBO N = 78
	200 mg QD N = 154	100 mg QD N = 156		200 mg QD N = 155	100 mg QD N = 158	
	% pacientov s odpoveďou (95 % IS)					
IGA 0 alebo 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)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; EASI = index plochy a závažnosti ekzému; IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim; N = počet randomizovaných pacientov; PBO = placebo; PP-NRS = stupnica numerického hodnotenia maximálneho pruritu; QD = jedenkrát denne.

- Pacienti s IGA odpoveďou boli pacienti so skóre IGA čistá (0) alebo takmer čistá (1) (na 5-bodovej stupnici) a redukciami oproti východiskovej hodnote o ≥ 2 body.
- Pacienti s EASI-75 odpoveďou boli pacienti s ≥ 75 % zlepšením EASI oproti východiskovej hodnote.
- Pacienti s PP-NRS4 odpoveďou boli pacienti s ≥ 4 -bodovým zlepšením v PP-NRS oproti východiskovej hodnote.
- Abrocitinib používaný v monoterapii.
- Štatisticky signifikantný s úpravou pre multiplicitu verus placebo.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti abrocitinibu v kombinácii s lokálnou liečbou po 12 týždňoch a 16 týždňoch

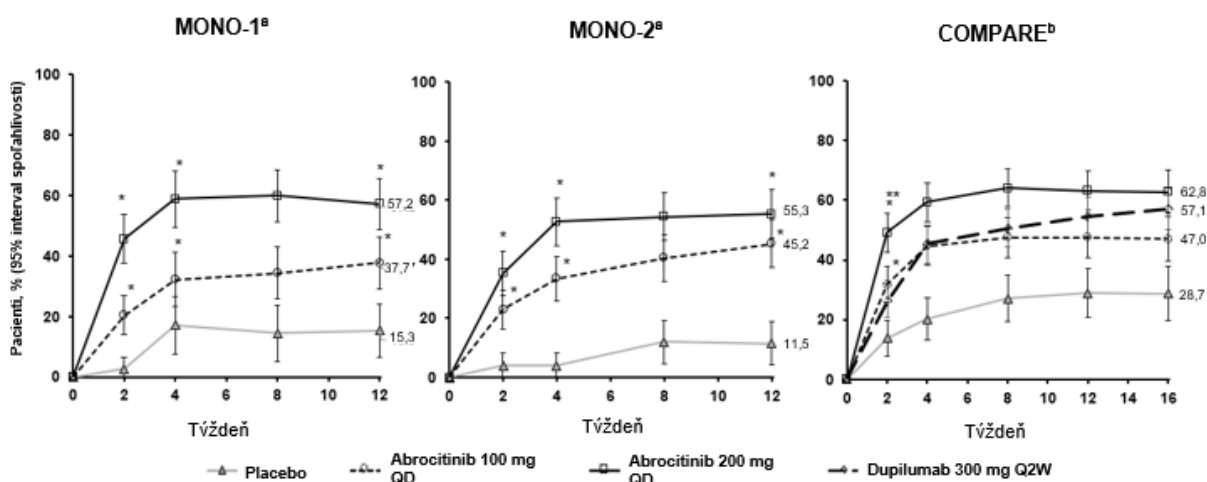
	COMPARE ^d							
	12. týždeň				16. týždeň			
	Abrocitinib + lokálne liečby		PBO + lokálne liečby N = 131	DUP + lokálne liečby N = 243	Abrocitinib + lokálne liečby		PBO + lokálne liečby N = 131	DUP + lokálne liečby N = 243
	200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238			200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238		
	% respondérov (95 % IS)							
IGA 0 alebo 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)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; DUP = dupilumab; EASI = index plochy a závažnosti ekzému; IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim; N = počet randomizovaných pacientov; PBO = placebo; PP-NRS = stupnica numerického hodnotenia maximálneho pruritu; QD = jedenkrát denne.

- Pacienti s odpoveďou IGA boli pacienti so skóre IGA čistá (0) alebo takmer čistá (1) (na 5-bodovej stupnici) a redukciami oproti východiskovej hodnote o ≥ 2 body.
- Pacienti s EASI-75 odpoveďou boli pacienti s ≥ 75 % zlepšením EASI oproti východiskovému stavu.
- Pacienti s PP-NRS4 odpoveďou boli pacienti s ≥ 4 -bodovým zlepšením v PP-NRS oproti východiskovému stavu.
- Abrocitinib používaný v kombinácii s lokálnou liečbou.
- Štatisticky signifikantný s úpravou pre multiplicitu verus placebo.

Na obrázku 1 je znázornený podiel pacientov, ktorí dosiahli PP-NRS4 v priebehu určitého času v štúdiách MONO-1, MONO-2 a COMPARE.

Obrázok 1. Podiel pacientov, ktorí dosiahli PP-NRS4 v časovom priebehu v MONO-1, MONO-2 a COMPARE



Skratky: PP-NRS = stupnica numerického hodnotenia maximálneho pruritu; QD = jedenkrát denne; Q2W = každé 2 týždne.

PP-NRS4 responderi boli pacienti s ≥ 4 -bodovým zlepšením v PP-NRS oproti východiskovému stavu.

a. Abrocitinib používaný v monoterapii.

b. Abrocitinib používaný v kombinácii s lokálnou liečbou.

* Štatisticky signifikantný s úpravou pre multiplicitu vs. placebo.

** Štatisticky signifikantný s úpravou pre multiplicitu vs. dupilumab.

Výsledky súvisiace so zdravotným stavom

V oboch klinických skúšaní s abrocitinibom v monoterapii (MONO-1 a MONO-2) a v klinickom skúšaní s kombinovanou liečbou (COMPARE) abrocitinib signifikantne zlepšoval pacientom hlásené výsledky vrátane svrbenia, spánku (SCORAD Sleep VAS), príznakov AD (POEM), kvality života (DLQI) a príznakov úzkosti a depresie (HADS), ktoré neboli korigované pre multiplicitu, po 12 týždňoch v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Pacientmi hlásené výsledky pri liečbe abrocitinibom v monoterapii a v kombinácii s lokálnou terapiou po 12 týždňoch

	Monoterapia						Kombinovaná liečba		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + lokálne liečby	100 mg QD + lokálne liečby	PBO + lokálne liečby
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD spánok VAS, zmena oproti východiskovému stavu (95 % IS)	-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 zlepšenie o ≥ 4 body, % pacientov s odpoveďou	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
POEM, zmena oproti východiskovému stavu (95 % IS)	-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 úzkosť, zmena oproti východiskovému stavu (95 % IS)	-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 depresia, zmena oproti východiskovému stavu (95 % IS)	-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)

IS = interval spoľahlivosti; DLQI = dermatologický index kvality života (*Dermatology Life Quality Index*); HADS = nemocničná stupnica úzkosti a depresie (*Hospital Anxiety and Depression Scale*); N = počet randomizovaných pacientov; PBO = placebo; POEM = dotazník subjektívneho hodnotenia ekzému pacientom (*Patient-Oriented Eczema Measure*); QD =jedenkrát denne; SCORAD = skórovací systém pre hodnotenie AD; VAS = vizuálna analógová stupnica (*visual analog scale*).

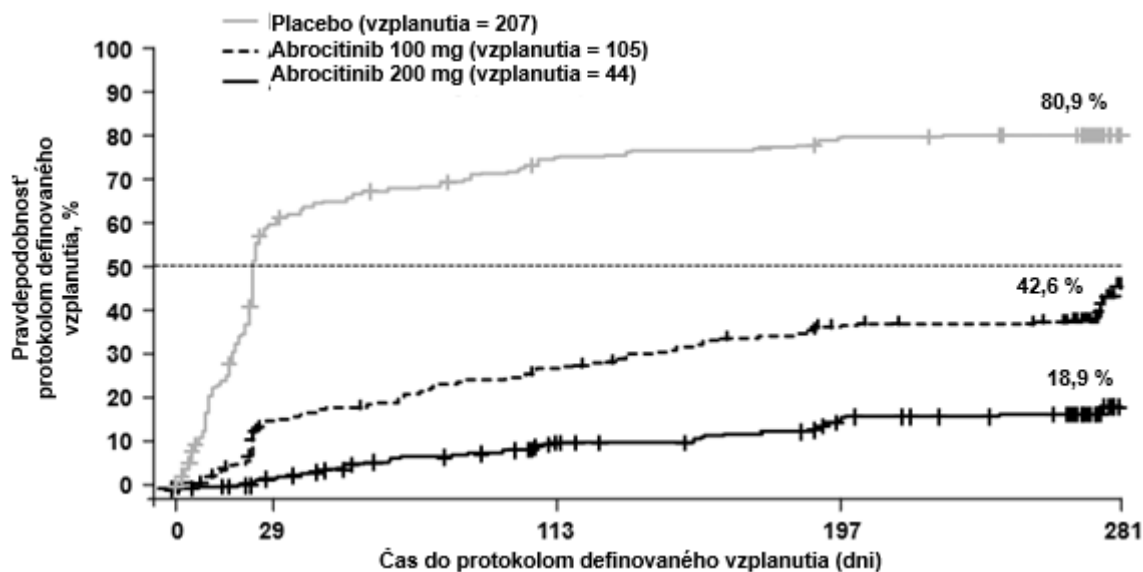
*Štatisticky signifikantné bez úpravy pre multiplicitu

Nezaslepené klinické skúšanie s indukčnou liečbou a následnou randomizáciou, s vyradovaním z liečby po randomizácii (REGIMEN)

Celkovo 1 233 pacientov bolo nezaslepene liečených abrocitinibom 200 mg jedenkrát denne v 12-týždňovom úvodnom období. Z týchto pacientov 798 (64,7 %) splnilo kritéria odpovede na liečbu (definované ako dosiahnutie IGA [0 alebo 1] odpovede a EASI-75) a boli randomizovaní na liečbu placebom (267 pacientov), abrocitinibom 100 mg jedenkrát denne (265 pacientov) alebo abrocitinibom 200 mg jedenkrát denne (266 pacientov).

Kontinuálna liečba (200 mg kontinuálne) a indukčná a udržiavacia liečba (200 mg počas 12 týždňov a následne 100 mg) zabránili vzplanutiu s 81,1 % a 57,4 % pravdepodobnosťou v porovnaní s 19,1 % pravdepodobnosťou u pacientov, ktorí liečbu ukončili (randomizovaní na placebo) po 12 týždňoch indukčnej liečby. Tristo päťdesiatjeden (351) pacientov zahŕňajúcich 16,2 % s abrocitinibom 200 mg, 39,2 % s abrocitinibom 100 mg a 76,4 % s placebom, bolo liečených záchranou liečbou 200 mg abrocitinibu v kombinácii s lokálnou liečbou.

Obrázok 2. Čas do protokolom definovaného vzplanutia



Abrocitinib v monoterapii.

Protokolom definované vzplanutie = redukcia EASI odpovede o najmenej 50 % po 12 týždňoch a IGA skóre 2 alebo vyššie.

Pre multiplicitu kontrované $p < 0,0001$ pre 200 mg verzus placebo; 100 mg verzus placebo; 200 mg verzus 100 mg.

Dlhodobá účinnosť

Pacienti, ktorí ukončili celé liečebné obdobie v kvalifikujúcom primárnom klinickom skúšaní (napr. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), mohli byť zaradení do dlhodobého predĺženia klinického skúšania EXTEND. V klinickom skúšaní EXTEND boli pacienti liečení abrocitinibom so základnou lokálnou terapiou indikovanou lekárom na atopickú dermatitídu alebo bez nej. Pacienti, ktorí boli predtým v primárnych skúšaní randomizovaní na abrocitinib 100 mg alebo 200 mg jedenkrát denne, pokračovali v rovnakej dávke aj v klinickom skúšaní EXTEND. V klinickom skúšaní EXTEND boli pacienti liečení dvojito zaslepeným spôsobom, kým neukončili primárne skúšanie a potom boli liečení jednoducho zaslepeným spôsobom (informácia o zaradení na liečbu bola sprístupnená skúšajúcim, ale nie pacientom).

Spomedzi pacientov, ktorí dosiahli odpoveď po 12 týždňoch liečby a boli zaradení do klinického skúšania EXTEND, si väčšina pacientov zachovávala svoju odpoveď po 96 týždňoch kumulatívnej liečby s obidvoma dávkami abrocitinibu [64 % a 72 % pre IGA (0 alebo 1) odpoveď, 87 % a 90 % pre EASI-75 a 75 % a 80 % pre PP-NRS4 so 100 mg jedenkrát denne a s 200 mg jedenkrát denne].

Spomedzi pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď po 12 týždňoch liečby a boli zaradení do klinického skúšania EXTEND, určitý podiel pacientov dosiahol neskorý nástup odpovede v 24. týždni (od východiskového stavu) pokračujúcej liečby abrocitinibom [25 % a 29 % pre IGA (0 alebo 1) odpoveď a 50 % a 57 % pre EASI-75 so 100 mg jedenkrát denne a s 200 mg jedenkrát denne]. Po 24 týždňoch bola s vyššou pravdepodobnosťou liečba prínosná u tých pacientov, ktorí po 12 týždňoch dosiahli čiastočnú odpoveď ako u pacientov bez odpovede po 12 týždňoch.

Pacienti, ktorí v klinickom skúšaní COMPARE boli liečení dupilumabom a následne boli zaradení do klinického skúšania EXTEND, boli randomizovaní buď na 100 mg, alebo na 200 mg abrocitinibu jedenkrát denne po zaradení do klinického skúšania EXTEND. Spomedzi pacientov, ktorí neodpovedali na dupilumab, dosiahol podstatný podiel pacientov odpoveď po 12 týždňoch od zmeny na abrocitinib [34 % a 47 % pre odpoveď IGA (0 alebo 1) a 68 % a 80 % pre EASI-75 so 100 mg jedenkrát denne a s 200 mg jedenkrát denne].

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s abrocitinibom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe atopickej dermatitídy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Účinnosť a bezpečnosť abrocitinibu v monoterapii sa hodnotili v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach 3. fázy (MONO-1, MONO-2), ktoré zahŕňali 124 pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov. Účinnosť a bezpečnosť sa hodnotili aj v nezaslepenom klinickom skúšaní s indukčnou liečbou s následnou randomizáciou a ukončovaním liečby (REGIMEN), ktorá zahŕňala 246 pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov. V týchto skúšaniach boli výsledky v podskupine dospievajúcich konzistentné s výsledkami v celkovej populácii skúšania.

Účinnosť a bezpečnosť abrocitinibu v kombinácii so základnou lokálnou liečbou indikovanou lekárom sa hodnotili v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní 3. fázy TEEN. Skúšanie zahŕňalo 287 pacientov, ktorí boli vo veku 12 až menej ako 18 rokov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou definovanou prostredníctvom IGA skóre ≥ 3 , EASI skóre ≥ 16 , postihnutá BSA $\geq 10\%$ a PP-NRS ≥ 4 na úvodnej návšteve pred randomizáciou. Pacienti, ktorí predtým nemali adekvátnu odpoveď na systémovú terapiu alebo boli liečení systémovou terapiou, boli vhodní na zaradenie.

Vstupné charakteristiky

V štúdiu TEEN bolo vo všetkých skupinách 49,1 % dievčat, 56,1 % belochov, 33,0 % aziatov a 6,0 % černošských pacientov. Medián veku bol 15 rokov a podiel pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou (IGA 4) bol 38,6 %.

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti u dospievajúcich v štúdiu TEEN

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

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; EASI = index plochy a závažnosti ekzému; IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim; N = počet randomizovaných pacientov; PBO = placebo; PP-NRS = stupnica numerického hodnotenia maximálneho pruritu; QD = jedenkrát denne.

- Pacienti s IGA odpoveďou boli pacienti so skóre IGA čistá (0) alebo takmer čistá (1) (na 5-bodovej stupnici) a redukciou oproti východiskovej hodnote ≥ 2 body.
- Pacienti s EASI-75 odpoveďou boli pacienti s $\geq 75\%$ zlepšením EASI oproti východiskovému stavu.
- Pacienti s PP-NRS4 odpoveďou boli pacienti s ≥ 4 -bodovým zlepšením v PP-NRS oproti východiskovému stavu.
- Abrocitinib používaný v kombinácii s lokálnou liečbou indikovanou lekárom.
- Štatisticky významný s úpravou pre multiplicitu verus placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Abrocitinib sa dobre absorbuje vo viac ako 91 % rozsahu perorálnou absorpciou a absolútna perorálna biologická dostupnosť je približne 60 %. Perorálna absorpcia abrocitinibu je rýchla a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 1 hodiny. Plazmatické koncentrácie abrocitinibu

v rovnovážnom stave sa dosiahli do 48 hodín po podávaní jedenkrát denne. Aj C_{max} , aj AUC abrocitinibu sa zvyšovali priamo úmerne s dávkou až do 200 mg. Súbežné podávanie abrocitinibu s jedlom s vysokým obsahom tukov nemalo žiadny klinicky relevantný účinok na expozície abrocitinibu (AUC a C_{max} sa zvýšili o približne 26 %, respektíve 29 % a T_{max} sa predlžilo o 2 hodiny). V klinických skúšaníach sa abrocitinib podával bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je objem distribúcie abrocitinibu približne 100 l. Približne 64 % cirkulujúceho abrocitinibu a jeho aktívnych metabolitov, 37 % M1 a 29 % M2, je naviazaných na plazmatické proteíny. Abrocitinib a jeho aktívne metabolity sa rovnomerne distribuujú medzi červené krvinky a plazmu.

Biotransformácia

In vitro metabolizmus abrocitinibu sprostredkúva viacero enzýmov CYP, CYP2C19 (~ 53 %), CYP2C9 (~ 30 %), CYP3A4 (~ 11 %) a CYP2B6 (~ 6 %). V humánnej štúdii s rádioaktívne značeným abrocitinibom bol abrocitinib najprevládajúcejším cirkulujúcim druhom s 3 hlavnými polárnymi mono-hydroxylovanými metabolitmi identifikovanými ako M1 (3-hydroxypropyl), M2 (2-hydroxypropyl) a M4 (pyrolidinón pyrimidín). V rovnovážnom stave sú M2 a M4 hlavnými metabolitmi a M1 je minoritným metabolitom. Z týchto 3 metabolitov v obehu majú M1 a M2 podobné JAK inhibičné profily ako abrocitinib, zatiaľ čo M4 je farmakologicky neaktívny. Farmakologická aktivita abrocitinibu sa dá pripísať neviazaným expozíciám rodičovskej molekuly (~ 60 %), ako aj M1 (~ 10 %) a M2 (~ 30 %) v systémovom obehu. Súčet neviazaných expozícií abrocitinibu, M1 a M2, pričom každá je vyjadrená v molárnych jednotkách a upravená pre relatívne účinky, sa označuje ako abrocitinibové aktívne metabolity.

V interakčných štúdiách so substrátmi BCRP a OAT3 (napr. rosuvastatín), MATE1/2K (napr. metformín), CYP3A4 (napr. midazolam) a CYP2B6 (napr. efavirenz) sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky abrocitinibu.

Eliminácia

Polčas eliminácie abrocitinibu je približne 5 hodín. Abrocitinib sa primárne eliminuje mechanizmami metabolického klirensu, pričom menej ako 1 % dávky sa vylučuje do moču ako nezmenená účinná látka. Metabolity abrocitinibu, M1, M2 a M4 sa vylučujú predominantne do moču a sú substrátom transportéra OAT3.

Osobitné skupiny pacientov

Telesná hmotnosť, pohlavie, genotyp, rasa a vek

Telesná hmotnosť, pohlavie, genotyp CYP2C19/2C9, rasa a vek nemali klinicky významný vplyv na expozíciu abrocitinibu (pozri časť 4.2).

Dospievajúci (≥ 12 až < 18 rokov)

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nebol žiadny klinicky relevantný rozdiel v priemerných expozíciách abrocitinibu v rovnovážnom stave u dospievajúcich pacientov v porovnaní s dospelými pri ich typických telesných hmotnostiach.

Pediatrická populácia (< 12 rokov)

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Farmakokinetika abrocitinibu u detí vo veku menej ako 12 rokov ešte nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V štúdii poruchy funkcie obličiek došlo u pacientov so závažnou (eGFR < 30 ml/min) a stredne závažnou (eGFR 30 až < 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek k 191 %, respektíve 110 % zvýšeniu

AUC_{inf} abrocitinibových aktívnych metabolitov v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 90 ml/min) (pozri časť 4.2). Farmakokinetika abrocitinibu sa nestanovovala u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, avšak na základe výsledkov pozorovaných v iných skupinách sa očakáva zvýšenie expozície abrocitinibu a/alebo jeho aktívnych metabolitov až do 70 % u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 až < 90 ml/min). Zvýšenie až do 70 % nie je klinicky významné, keďže účinnosť a bezpečnosť abrocitinibu u pacientov s atopickou dermatitídou s miernou poruchou funkcie obličiek (n = 756) boli porovnateľné s celkovou populáciou v klinických skúšaníach 2. a 3. fázy. eGFR sa u jednotlivých pacientov odhadovalo použitím vzorca úpravy stravy pri ochoreniach obličiek (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD).

Abrocitinib sa neštudoval u pacientov s ESRD, ktorí sa liečia renálnou substitučnou liečbou (pozri časť 4.2). V klinických skúšaníach v 3. fáze sa abrocitinib nevyhodnocoval u tých pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí mali východiskové hodnoty klírensu kreatinínu nižšie ako 40 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou (Child-Pugh A) a stredne ťažkou (Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene mali približne 4 % pokles, respektíve 15 % zvýšenie AUC_{inf} abrocitinibových aktívnych metabolitov v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Tieto zmeny nie sú klinicky významné a nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2). V klinických skúšaníach sa abrocitinib nevyhodnocoval u pacientov s ťažkou poruchou (Child-Pugh C) funkcie pečene (pozri časť 4.3) ani u pacientov, ktorí boli pozitívne skrínovaní na aktívnu hepatitídu B alebo hepatitídu C (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

V predklinických štúdiách sa pozorovali znížené počty lymfocytov a znížená veľkosť a/alebo lymfoidná celularita orgánov/tkanív imunitného a hematopoetického systému a boli pripísané farmakologickým vlastnostiam (inhibícia JAK) abrocitinibu.

V štúdiách toxicity trvajúcich do 1 mesiaca, v ktorých sa abrocitinib podával potkanom vo veku porovnateľnom s adolescentným vekom ľudí \geq 12 rokov, sa zaznamenal dystrofický nález považovaný za prechodný a reverzibilný a okraje expozície, pri ktorých nebol zaznamenaný žiadny kostný nález, boli 5,7- až 6,1-násobne vyššie ako humánna AUC pri maximálnej odporúčanej humánnej dávke (*maximum recommended human dose* - MRHD) 200 mg. Žiadne kostné nálezy sa nepozorovali u potkanov pri akejkoľvek dávke v 6-mesačnej štúdii toxicity (až 25-násobok humánnej AUC pri MRHD 200 mg) ani v žiadnych štúdiách toxicity na makakoch (porovnateľný ľudský vek \geq 8 rokov; až 30-násobok humánnej AUC pri MRHD 200 mg).

Genotoxicita

Abrocitinib nebol mutagénny v bakteriálnom teste mutagenity (Amesov test). Nebol aneugénny ani klastogénny na základe výsledkov *in vivo* testu na mikrojadrách potkanej kostnej drene.

Karcinogenita

Nepozoroval sa žiadny dôkaz tumorogénnosti u 6-mesačných Tg.rasH2 myší, ktorým sa podával abrocitinib v perorálnych dávkach až do 75 mg/kg/deň a 60 mg/kg/deň samiciam, respektíve samcom myší. V 2-ročnej štúdii karcinogenity sa zaznamenala vyššia incidencia benígneho tymómu u samíc potkanov v najnižšej testovanej dávke. Takže, najnižšia pozorovaná úroveň nežiaducich účinkov (*lowest observed adverse effect level* - LOAEL) je u samíc nastavená na expozície rovnajúce sa 0,6-násobku humánneho AUC pri MRHD 200 mg. U samcov bola úroveň bez pozorovania nežiaducich účinkov (*no observed adverse effect level* - NOAEL) nastavená na expozície rovnajúce sa 13-násobku humánnej AUC pri MRHD 200 mg. Relevancia benígneho tymómu pre ľudí nie je známa.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Abrocitinib nemal žiadne účinky na samčiu fertilitu alebo spermatogézu. Abrocitinib mal účinky na fertilitu samíc (nižší index fertility, menej corpora lutea, miest implantácie a post-implantačných strát), ale nezaznamenali sa žiadne účinky na fertilitu pri expozíciách rovnajúcich sa 1,9-násobku humánneho AUC pri MRHD 200 mg. Účinky sa zvrátili 1 mesiac po ukončení liečby.

V embryofetálnych vývojových štúdiách na potkanoch alebo králikoch sa nepozorovali žiadne malformácie plodu. V embryofetálnej vývojovej štúdiu u gravidných králikov sa zaznamenali účinky na embryofetálne prežívanie pri najnižšej testovanej dávke s expozíciami rovnajúcimi sa 0,14-násobku neviazanej humánnej AUC pri MRHD 200 mg. Pozorovali sa zvýšené incidencie neosifikovaných prstových článkov a priehlavkov zadných končatín a článkov prstov predných končatín vo vrhu, pričom účinky na články prstov predných končatín sa zaznamenali pri expozíciách rovnajúcich sa 0,14-násobku neviazanej humánnej AUC pri MRHD 200 mg.

Hoci sa zaznamenala zvýšená embryofetálna letalita v embryofetálnej vývojovej štúdiu u gravidných potkanov, žiadna zvýšená embryofetálna letalita sa nepozorovala pri expozíciách rovnajúcich sa 10-násobku humánnej AUC pri MRHD 200 mg. U plodov sa zaznamenala zvýšená incidencia skeletálnych odchýlok krátkych 13. rebier, redukované ventrálne výbežky, zhrubnuté rebrá a neosifikované metatarzálne kosti, ale žiadna sa nepozorovala pri expozíciách rovnajúcich sa 2,3-násobku humánneho AUC pri MRHD 200 mg.

V prenatalnej a postnatalnej vývojovej štúdiu u gravidných potkanov mali matky dystokiu s predĺženým pôrodom, mláďatá mali nižšie telesné hmotnosti a kratšie postnatálne prežívanie. Nepozorovala sa žiadna maternálna ani vývojová toxicita ani u matiek, ani u potomstva pri expozíciách rovnajúcich sa 2,3-násobku humánneho AUC pri MRHD 200 mg.

Podávanie abrocitinibu juvenilným potkanom (porovnateľným s 3-mesačnými deťmi) viedlo k makroskopickým a mikroskopickým kostným nálezom. Keď sa dávkovanie začalo na 10. deň po narodení (pri expozíciách, ktoré boli $\geq 0,8$ -násobkom humánnej AUC pri MRHD 200 mg), zaznamenali sa makroskopické kostné nálezy (malrotované a/alebo chybné používané predné končatiny alebo zadné končatiny alebo labky, fraktúry a/alebo abnormality femorálnej hlavice). Po ukončení liečby bol úplne reverzibilný len nález mikroskopickej kostnej dystrofie (podobný nálezu pozorovanému v štúdiách všeobecnej toxicity na potkanoch trvajúcich až 1 mesiac).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460i)
Bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý (E341ii)
Sodná soľ karboxymetyľškrobu
Stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktózy
Makrogol (E1521)
Triacetín (E1518)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

50 mg filmom obalené tablety

2 roky

100 mg a 200 mg filmom obalené tablety

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým viečkom po 14 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Blister z polyvinylidénchloridu (PVDC) s viečkovým filmom z hliníkovej fólie po 7 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 14, 28 alebo 91 filmom obalených tabliet.

Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety

Fľaša z HDPE s polypropylénovým viečkom po 14 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Blister z PVDC s viečkovým filmom z hliníkovej fólie po 7 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 14, 28 alebo 91 filmom obalených tabliet.

Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety

Fľaša z HDPE s polypropylénovým viečkom po 14 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Blister z PVDC s viečkovým filmom z hliníkovej fólie po 7 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 14, 28 alebo 91 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety

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

Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety

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

Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením abrocitinibu na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii získať od kompetentnej autority súhlas s obsahom a formátom edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je zvýšiť povedomie o bezpečnostných problémoch lieku vrátane infekcií (vrátane herpesu zoster a závažných a oportúnnych infekcií), trombotických udalostí vrátane pľúcnej embólie, malignity, závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej udalosti (MACE), embryofetálnej toxicity po expozícii *in utero*.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je abrocitinib uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú

predpisovať, vydávať alebo používať abrocitinib, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíku alebo aby sa im poskytol:

Edukačné materiály pre lekárov majú obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomná informácia pre používateľa
- Príručka pre lekára
- Karta pre pacienta (KP)

Príručka pre lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Text pre zdravotníckych pracovníkov, aby informovali pacientov o dôležitosti KP.
- *Riziko infekcií (vrátane herpesu zoster a závažných a oportúnnych infekcií)*
 - Informácie, že Cibirno sa nesmie používať u pacientov s aktívnymi závažnými systémovými infekciami.
 - Informácie o riziku infekcií počas liečby Cibirnom.
 - Podrobnosti o tom, ako redukovať riziko infekcie špecifickými klinickými opatreniami (aké laboratórne parametre merať pred začiatkom liečby Cibirnom, skrining na TBC, skrining na hepatitídu B a hepatitídu C, zabezpečiť očkovanie pacientov podľa lokálnych usmernení a dočasné prerušenie podávania Cibirna, keď infekcia nereaguje na štandardnú liečbu, kým sa infekcia nevylieči).
 - Text uvádzajúci, že je nutné vyhnúť sa používaniu živých oslabených očkovacích látok počas alebo tesne pred liečbou, spolu s príkladmi živých oslabených očkovacích látok.
- *Riziko trombotických udalostí vrátane pľúcnej embólie*
 - Text o riziku trombotických udalostí vrátane pľúcnej embólie počas liečby Cibirnom.
 - Príklady rizikových faktorov, ktoré môžu u pacienta zvýšiť riziko trombotických udalostí vrátane pľúcnej embólie a pri ktorých je potrebné postupovať s opatrnosťou, keď sa používa Cibirno.
 - Text ako reagovať, ak dôjde ku klinickým znakom trombotických udalostí vrátane pľúcnej embólie vrátane potreby prerušenia užívania Cibirna, okamžitého vyšetrenia a vhodnej liečby trombotických udalostí vrátane pľúcnej embólie.
- *Potenciálne riziko malignity*
 - Text uvádzajúci, že v klinických skúšaníach s Cibirnom sa pozorovali malignity vrátane nemelanómového nádorového ochorenia kože.
 - Podrobnosti o tom, ako redukovať potenciálne riziko špecifickými klinickými opatreniami (že riziká a prínosy liečby Cibirnom sa majú zvažovať pred začatím liečby u pacientov so známou malignitou alebo keď sa zvažuje pokračovanie liečby Cibirnom u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, a že sa odporúča periodické vyšetrenie kože pacientov, ktorí majú zvýšené riziko nádorového ochorenia kože).
- *MACE*
 - Text, že lipidy sa majú sledovať pred začiatkom liečby, po 4 týždňoch liečby a následne podľa klinických usmernení. Lipidy sa majú manažovať podľa klinických usmernení.
- *Embryofetálna toxicita po expozícii in utero*
 - Text uvádzajúci, že nie sú k dispozícii žiadne alebo sú k dispozícii obmedzené údaje o používaní Cibirna u gravidných žien.
 - Podrobnosti o tom ako redukovať riziko expozície počas gravidity u žien v reprodukčnom veku na základe nasledujúceho: Cibirno je kontraindikovaný počas gravidity, ženám v reprodukčnom veku sa musí odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a 1 mesiac po ukončení perorálneho podávania Cibirna a aby ihneď informovali svojho zdravotníckeho pracovníka, ak si myslia, že by mohli byť gravidné, alebo ak sa u nich gravidita potvrdí.

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:

- Písomná informácia pre používateľa
- Karta pre pacienta

- **Karta pre pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové posolstvá:
 - Kontaktné údaje osoby, ktorá predpísala Cibirgo.
 - Text, že pacient má KP nosiť stále so sebou a ukázať ju zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o neho (tzn. lekárom, ktorí Cibirgo nepredpísali, zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti atď.).
 - Opis prejavov/príznakov infekcií, o ktorých musí pacient vedieť, aby mohol vyhľadať lekársku pomoc:
 - Text informujúci pacientov a ich zdravotníckych pracovníkov o riziku očkovania živými očkovacími látkami, keď sa im podajú tesne pred liečbou a počas liečby Cibirgom, s príkladmi živých očkovacích látok.
 - Opis prejavov/príznakov trombózy vrátane pľúcnej embólie, o ktorých musí pacient vedieť, aby mohol vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.
 - Opis určených rizík, ktorých si majú byť vedomí pacient a zdravotnícki pracovníci podieľajúci sa na starostlivosti o pacienta:
 - Potreba laboratórneho monitorovania vrátane sledovania vysokého cholesterolu.
 - Pripomenutie používania antikoncepcie, keďže Cibirgo je kontraindikovaný počas tehotenstva a pripomenutie, že majú oznámiť ich ošetrojúcemu lekárovi, ak otehotnejú počas užívania Cibirga.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTRE A OZNAČENIE FĽAŠE PRE 50 MG

1. NÁZOV LIEKU

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety
abrocitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg abrocitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Škatuľka na blistre

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

91 filmom obalených tabliet

Fľaša

14 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Nedeľte, nedrvtvte ani nerozhrýzajte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Škatuľka na blistre

EU/1/21/1593/003 14 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/004 28 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/005 91 filmom obalených tabliet

Fľaša

EU/1/21/1593/001 14 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/002 30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Cibinqo 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE PRE 50 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety
abrocitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pon., Uto., Str., Štv., Pia., Sob., Ned.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽKA NA BLISTRE A OZNAČENIE FĽAŠE PRE 100 MG**

1. NÁZOV LIEKU

Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety
abrocitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg abrocitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Škatuľka na blistre
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
91 filmom obalených tabliet

Fľaša
14 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Nedeľte, nedrvtv ani nerozhrýzajte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Škatuľka na blistre

EU/1/21/1593/008 14 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/009 28 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/010 91 filmom obalených tabliet

Fľaša

EU/1/21/1593/006 14 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/007 30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Cibinqo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE PRE 100 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety
abrocitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pon., Uto., Str., Štv., Pia., Sob., Ned.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽKA NA BLISTRE A OZNAČENIE FĽAŠE PRE 200 MG**

1. NÁZOV LIEKU

Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety
abrocitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg abrocitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Škatuľka na blistre
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
91 filmom obalených tabliet

Fľaša
14 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Nedeľte, nedrvtv ani nerozhrýzajte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Škatuľka na blistre

EU/1/21/1593/013 14 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/014 28 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/015 91 filmom obalených tabliet

Fľaša

EU/1/21/1593/011 14 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1593/012 30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Cibinqo 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE PRE 200 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety
abrocitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pon., Uto., Str., Štv., Pia., Sob., Ned.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Cibinqo 50 mg filmom obalené tablety Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety

abrocitinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Okrem tejto písomnej informácie od svojho lekára dostanete kartu pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, o ktorých musíte vedieť. Túto kartu pre pacienta noste pri sebe.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cibinqo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cibinqo
3. Ako užívať Cibinqo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cibinqo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cibinqo a na čo sa používa

Cibinqo obsahuje liečivo abrocitinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory Janusových kináz, ktoré pomáhajú znižovať zápal. Funguje tak, že znižuje v tele aktivitu enzýmu, nazývaného „Janusova kináza“, ktorý sa podieľa na zápale.

Cibinqo sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, nazývanou aj atopický ekzém. Prostredníctvom znižovania aktivity enzýmov Janusovej kinázy Cibinqo zmiernuje svrbenie a zápal kože. Tým sa môžu redukovať spánkové poruchy a iné následky atopického ekzému, ako sú úzkosť alebo depresia, a zlepši sa tak celková kvalita života.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cibinqo

Neužívajte Cibinqo

- ak ste alergický na abrocitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažnú prebiehajúcu infekciu vrátane tuberkulózy,
- ak máte závažné problémy s pečeňou,
- ak ste tehotná alebo dojčíte (pozri časť „Tehotenstvo, antikoncepcia, dojčenie a plodnosť“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Cibinqo a počas liečby sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte infekciu (prejavujúcu sa príznakmi ako horúčka, potenie alebo triaška, bolesti svalov, kašeľ alebo dýchavičnosť, krv v hlienoch, zníženie hmotnosti, hnačka alebo bolesť žalúdka, pálenie pri močení alebo častejšie močenie ako zvyčajne, pocit veľkej únavy) – Cibinqo môže znižovať schopnosť vášho tela bojovať s infekciami a môže teda zhoršiť infekciu, ktorú už máte alebo spôsobiť, že s vyššou pravdepodobnosťou dostanete novú infekciu,
- máte alebo ste mali tuberkulózu, alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou. Váš lekár vám pred začiatkom liečby Cibinqom urobí test na tuberkulózu a počas liečby ho môže zopakovať,
- ste niekedy mali herpesovú infekciu (pásový opar), pretože Cibinqo môže umožniť jej návrat. Ak dostanete bolestivú kožnú vyrážku s pľuzgiermi, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môže byť prejav pásového oparu,
- ste niekedy mali hepatitídu B alebo hepatitídu C,
- ste boli nedávno očkovaný alebo sa plánujete dať zaočkovať. Je to preto, lebo určité očkovacie látky (živé vakcíny) sa neodporúča podávať počas užívania Cibinqa,
- ste mali krvné zrazeniny v žilách nôh (hlboká žilová trombóza) alebo pľúcach (pľúcna embólia). Povedzte svojmu lekárovi, ak vám bolestivo opuchne noha, máte bolesti na hrudi alebo dýchavičnosť, keďže to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žilách,
- máte zvýšený krvný cholesterol alebo iné medicínske stavy, ktoré spôsobujú, že sa u vás s vyššou pravdepodobnosťou môže vyvinúť ochorenie srdca – nie je jasné, či Cibinqo zvyšuje riziko ochorenia srdca a váš lekár sa s vami porozpráva, či je pre vás liečba týmto liekom vhodná alebo či potrebujete ďalšie testy počas užívania tohto lieku,
- máte alebo ste mali akékoľvek nádorové ochorenie – nie je jasné, či Cibinqo zvyšuje riziko nádorového ochorenia a váš lekár sa s vami porozpráva, či je pre vás liečba týmto liekom vhodná a či počas liečby budú potrebné kontroly.

Ďalšie testy

Váš lekár vám pred liečbou a počas liečby Cibinqom bude robiť krvné testy a ak je to nutné, môže vašu liečbu upraviť.

Deti

Tento liek nie je schválený na používanie u detí mladších ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a prínosy Cibinqa v tejto skupine ešte nie sú úplne stanovené.

Iné lieky a Cibinqo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred začiatkom užívania Cibinqa povedzte, ak užívate niektoré z liekov na liečbu:

- hubových infekcií (ako flukonazol), depresie (ako fluoxetín alebo fluvoxamín), cievnej mozgovej príhody (ako tiklopidín), keďže môžu zhoršovať vedľajšie účinky Cibinqa,
- refluxu žalúdočnej kyseliny (ako sú antacidá, famotidín alebo omeprazol), pretože môžu znížiť množstvo Cibinqa v krvi,
- depresie (ako citalopram, klobazam alebo escitalopram), pretože Cibinqo môže zosilňovať ich účinky,
- neurofibromatózy I. typu (ako selumetinib), pretože Cibinqo môže zosilňovať jeho účinky,
- zlyhávania srdca (ako digoxín) alebo cievnej mozgovej príhody (ako dabigatrán), pretože Cibinqo môže zosilňovať ich účinky,
- záchvatov (ako S-mefenytóin), pretože Cibinqo môže zosilňovať jeho účinky,
- mozgovej príhody (ako klopidogrel), pretože Cibinqo môže oslabovať jeho účinky,
- astmy, reumatoidnej artritídy alebo atopickú dermatitídu (ako biologické protilátkové terapie, lieky, ktoré riadia imunitnú reakciu tela, ako cyklosporín, iné inhibítory Janusových kináz, ako baricitinib, upadacitinib), pretože môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov.

Váš lekár vám môže povedať, aby ste nepoužívali alebo prestali užívať Cibinco, ak užívate niektoré z liekov na liečbu:

- tuberkulózy (ako rifampicín), záchvatov alebo kŕčov (ako fenytoín), karcinómu prostaty (ako apalutamid, enzalutamid) alebo infekcie HIV (ako efavirenz), pretože môžu znižovať pôsobenie Cibinca.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného alebo ak si nie ste ničím istý, pred užívaním Cibinca sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo, antikoncepcia, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia u žien

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú formu antikoncepcie počas liečby Cibincom a najmenej jeden mesiac po vašej poslednej liečebnej dávke. Váš lekár vám môže poradiť vhodné formy antikoncepcie.

Tehotenstvo

Neužívajte Cibinco, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, pretože to môže poškodiť vyvíjajúce sa dieťa. Ak počas liečby otehotníte alebo si myslíte, že ste otehotneli, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Neužívajte Cibinco počas dojčenia, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka a ovplyvní dieťa. Vy a váš lekár sa musíte rozhodnúť, či budete dojčiť alebo užívať tento liek.

Plodnosť

Cibinco môže dočasne znižovať plodnosť u žien, ktoré môžu otehotnieť. Po ukončení liečby tento účinok vymizne.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Cibinco nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Cibinco obsahuje monohydrát laktózy a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Cibinco

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Cibinco je tableta na užívanie ústami (perorálne použitie). Môže sa používať spolu s inými liekmi na ekzém, ktoré sa nanášajú na kožu alebo sa môže používať samostatne.

Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne. Niektorí pacienti potrebujú nižšiu začiatkovú dávku a váš lekár vám môže dať 100 mg jedenkrát denne, ak máte viac ako 65 rokov alebo ak ste prekonali určité ochorenia, alebo máte určitý zdravotný stav. Ak máte stredne ťažké až ťažké problémy s obličkami alebo ak máte predpísané niektoré iné lieky, začiatková dávka môže byť buď 50 mg alebo 100 mg jedenkrát denne. Začiatkovú dávku dostanete na základe toho, čo potrebujete a na základe vašej lekárskej anamnézy, a preto musíte vždy užívať tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.

Maximálna denná dávka je 200 mg.

Po začiatku liečby môže váš lekár upraviť dávku na základe toho, ako dobre liek funguje a na základe akéhokoľvek vedľajšieho účinku, ktorý sa u vás prejaví. Ak liek dobre funguje, dávka sa môže znížiť. Liečba sa môže tiež dočasne pozastaviť alebo ukončiť úplne, ak krvné testy preukážu nízky počet bielych krviniek alebo krvných doštičiek.

Ak ste užívali Cibinqo 24 týždňov a stále sa neprejavuje žiadne zlepšenie, váš lekár môže rozhodnúť o trvalom ukončení liečby.

Tabletu prehltnite vcelku s vodou. Pred prehltnutím tabletu nedrťte, nedrvte ani nerozhrýzajte, pretože to môže zmeniť množstvo lieku, ktoré sa dostane do tela.

Tabletu môžete užívať buď s jedlom, alebo bez jedla. Ak sa necítite dobre (pocitujete nevoľnosť) po tom, ako užijete tento liek, mohlo by vám pomôcť užívanie s jedlom. Aby ste nezabudli, že máte liek užiť, odporúča sa užívať ho každý deň v rovnakom čase.

Ak užijete viac Cibinqa, ako máte

Ak užijete viac Cibinqa, ako máte, obráťte sa na svojho lekára. Môžu sa u vás prejavíť niektoré z vedľajších účinkov opísaných v časti 4.

Ak zabudnete užiť Cibinqo

- Ak vynecháte dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete, pokiaľ do nasledujúcej dávky nezostáva menej ako 12 hodín.
- Ak do nasledujúcej dávky zostáva menej ako 12 hodín, jednoducho vynechanú dávku neužite a užite svoju nasledujúcu zvyčajnú dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Cibinqo

Nesmiete prestať užívať Cibinqo bez toho, aby ste to prediskutovali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára a okamžite vyhľadajte lekársku starostlivosť pri nasledujúcich prejavoch:

- pásový opar (herpes zoster), bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi a horúčkou
- krvné zrazeniny v pľúcach, nohách alebo panve s príznakmi, ako napríklad bolestivý opuch nôh, bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť

Iné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- nevoľnosť (nauzea)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- opary a iné typy infekcií herpes simplex
- vracanie
- bolesť brucha
- bolesť hlavy
- závraty

- akné
- zvýšenie enzýmu nazývaného kreatínfosfokináza, preukázané krvným testom

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- pneumónia (pľúcna infekcia)
- nízky počet krvných doštičiek preukázaný krvným testom
- nízky počet bielych krviniek preukázaný krvným testom
- vysoký obsah tuku (cholesterolu) v krvi, preukázaný krvným testom (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti lieku.

5. Ako uchovávať Cibinqo

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke, fľaši a blistrovej fólii po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cibinqo obsahuje

- Liečivo je abrocitinib.
Každá 50 mg tableta obsahuje 50 mg abrocitinibu.
Každá 100 mg tableta obsahuje 100 mg abrocitinibu.
Každá 200 mg tableta obsahuje 200 mg abrocitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460i), bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341ii), sodná soľ karboxymetylškrobu, stearát horečnatý (E470b).
Filmový obal: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, makrogol (E1521), triacetín (E1518), červený oxid železitý (E172) (pozri časť 2 Cibinqo obsahuje laktózu a sodík).

Ako vyzerá Cibinqo a obsah balenia

Cibinqo 50 mg tablety sú ružové, približne 11 mm dlhé a 5 mm široké oválne tablety, do ktorých je na jednej strane vyryté „PFE“ a na druhej strane „ABR 50“.

Cibinqo 100 mg tablety sú ružové, okrúhle tablety s priemerom približne 9 mm, do ktorých je na jednej strane vyryté „PFE“ a na druhej strane „ABR 100“.

Cibinqo 200 mg tablety sú ružové, približne 18 mm dlhé a 8 mm široké oválne tablety, do ktorých je na jednej strane vyryté „PFE“ a na druhej strane „ABR 200“.

50 mg, 100 mg a 200 mg tablety sú dostupné v polyvinylidénchloridových (PVDC) blistroch s hliníkovým fóliovým viečkovým filmom alebo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE)

s polypropylénovým viečkom. Každé blistrové balenie obsahuje 14, 28 alebo 91 tabliet. Každá fľaša obsahuje 14 alebo 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 (bezplatné)

+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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.