

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cibinqo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cibinqo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cibinqo 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cibinqo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg abrositinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,37 mg laktoosimonohydraattia.

Cibinqo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg abrositinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,73 mg laktoosimonohydraattia.

Cibinqo 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg abrositinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5,46 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Cibinqo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, noin 11 mm pitkä ja 5 mm leveä soikionmuotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”PFE” ja vastakkaiselle puolelle ”ABR 50”.

Cibinqo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, halkaisijaltaan noin 9 mm pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”PFE” ja vastakkaiselle puolelle ”ABR 100”.

Cibinqo 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, noin 18 mm pitkä ja 8 mm leveä soikionmuotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”PFE” ja vastakkaiselle puolelle ”ABR 200”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cibinqo on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee toteuttaa atooppisen ihottuman diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen aloittamana ja valvonnassa.

Annostus

Suosittelut aloitusannos on 100 mg tai 200 mg kerran vuorokaudessa potilaan yksilöllisten ominaisuuksien mukaan:

- Aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa suositellaan potilaille, joilla on tavanomaista suurempi laskimotromboemolian, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) ja syövän riski (ks. kohta 4.4). Jos potilaan hoitovaste annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa 200 mg:aan kerran vuorokaudessa.
- Annos 200 mg kerran vuorokaudessa voi sopia potilaille, joiden laskimotromboemolian, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien tai syövän, johon liittyy suuri tautitaakka, riski ei ole tavanomaista suurempi tai potilaille, joiden hoitovaste annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa ei ole riittävä. Kun hoitotasapaino on saavutettu, annosta on pienennettävä 100 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos hoitotasapaino ei säily annoksen pienentämisen jälkeen, voidaan harkita hoidon jatkamista uudelleen annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Nuorille (12–17-vuotiaille), jotka painavat 25 – < 59 kg, suositellaan aloitusannosta 100 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan hoitovaste annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa 200 mg:aan kerran vuorokaudessa. Vähintään 59 kg painaville nuorille voi sopia aloitusannos 100 mg tai 200 mg kerran vuorokaudessa.

Ylläpitohoitoa varten on harkittava pienintä tehokasta annosta.

Hoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joilla ei ilmene näyttöä terapeuttisesta hyödystä 24 viikon aikana.

Cibinqo-valmistetta voidaan käyttää atooppisen ihottuman hoitoon käytettävien paikallislääkitysten kanssa tai ilman niitä.

Taulukko 1. Laboratoriomääritykset ja seurantaa koskeva ohje

Laboratoriomääritykset	Seurantaa koskeva ohje	Toimenpide
Täydellinen verenkuvasta, mukaan lukien trombosyyttimäärä, absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf), absoluuttinen neutrofiilimäärä (B-Neut) ja hemoglobiini (Hb).	Ennen hoidon aloittamista, 4 viikkoa aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen potilaan rutiinihoidon mukaisesti.	Trombosyytit: Hoito on lopetettava, jos trombosyyttimäärä on $< 50 \times 10^9/l$.
		B-Lymf: Hoito on keskeytettävä, jos B-Lymf on $< 0,5 \times 10^9/l$ ja se voidaan aloittaa uudelleen, kun B-Lymf palautuu tämän arvon yläpuolelle. Hoito on lopetettava, jos tämä arvo varmistuu.
		B-Neut: Hoito on keskeytettävä, jos B-Neut on $< 1 \times 10^9/l$ ja se voidaan aloittaa uudelleen, kun B-Neut palautuu tämän arvon yläpuolelle.
		Hb: Hoito on keskeytettävä, jos Hb on $< 80 \text{ g/l}$ ja se voidaan aloittaa uudelleen, kun Hb palautuu tämän arvon yläpuolelle.
Lipidiparametrit	Ennen hoidon aloittamista, 4 viikkoa aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen huomioiden potilaan sydän- ja verisuonitautien riskit ja hyperlipidemiaa koskevat kliiniset suositukset.	Potilaita on seurattava hyperlipidemiaa koskevien kliinisten suositusten mukaisesti.

Hoidon aloittaminen

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden trombosyyttimäärä on $< 150 \times 10^9/l$, absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) on $< 0,5 \times 10^9/l$, absoluuttinen neutrofiilimäärä (B-Neut) on $< 1,2 \times 10^9/l$ tai joiden hemoglobiiniarvo on $< 100 \text{ g/l}$ (ks. kohta 4.4).

Annostelun keskeyttäminen

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, sepsis tai opportunistinen infektio, annostelun keskeyttämistä on harkittava, kunnes infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.4).

Annostelun keskeyttäminen voi olla tarpeen taulukossa 1 kuvattujen poikkeavien laboratorioarvojen hoitamiseksi.

Väliin jääneet annokset

Jos annos jää väliin, potilaita on kehoitettava ottamaan annos mahdollisimman pian, paitsi jos seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia, jolloin potilaan ei pidä ottaa väliin jäänyttä annosta. Tämän jälkeen annostelua on jatkettava tavanomaisen aikataulun mukaisesti.

Yhteisvaikutukset

Potilaille, jotka saavat sekä sytokromi P450 (CYP) 2C19:ää voimakkaasti että CYP2C9:ää kohtalaisesti estäviä lääkevalmisteita tai yksistään CYP2C19:n voimakkaita estäjiä (esim. fluvoksamiini, flukonatsoli, fluoksetiini ja tiklopidiini), suositeltu annos on puolitettava 100 mg:aan tai 50 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Hoitoa ei suositella samanaikaisesti käytettävien kohtalaisen voimakkaiden tai voimakkaiden CYP2C19/CYP2C9-entsyymien induktoreiden kanssa (esim. rifampisiini, apalutamidi, efavirensi, entsalutamidi, fenytoiini) (ks. kohta 4.5).

Potilaille, jotka saavat haponestolääkkeitä (esim. antasidit, protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat), abrositinibiannosta 200 mg kerran vuorokaudessa tulee harkita (ks. kohta 4.5).

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta, eli glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on 60 – < 90 ml/min.

Potilaille, joilla on keskivaikkea (eGFR 30 – < 60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, abrositinibin suositeltu annos on puolitettava, annokseen 100 mg tai 50 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Potilaille, joilla on vaikea (eGFR < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Suurin vuorokausiannos on 100 mg (ks. kohta 5.2).

Abrositinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ja jotka saavat munuaiskorvaushoitoa.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child Pugh A) tai keskivaikkea (Child Pugh B) maksan vajaatoiminta. Abrositinibi on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea (Child Pugh C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Suosittu annos $\geq$ 65-vuotiaille potilaille on 100 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Cibinqo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta kerran päivässä ruoan kanssa tai tyhjään mahaan suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Potilailla, joilla ilmenee pahoinvointia, tablettien ottaminen ruoan kanssa voi lievittää pahoinvointia.

Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Niitä ei pidä jakaa, murskata tai pureskella, koska näitä antotapoja ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiiviset vakavat systeemiset infektiot, kuten tuberkuloosi (TB) (ks. kohta 4.4).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Abrositinibia tulee käyttää seuraaville potilasryhmille vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä:

- 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille
- potilaille, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai joilla on muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esimerkiksi pitkään tupakoineille tai aiemmin pitkään tupakoineille)
- potilaille, joilla on syöpään liittyviä riskitekijöitä (esim. aktiivinen syöpä tai aiemmin sairastettu syöpä).

Infektiot/vakavat infektiot

Vakavia infektioita on raportoitu abrositinibia saavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmenneitä vakavia infektioita olivat *Herpes simplex*, *Herpes zoster* ja keuhkokuume (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä ja diabetesta sairastavilla infektioiden ilmaantuvuus on yleensä tavanomaista suurempaa, minkä vuoksi iäkkäitä ja diabetespotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Abrositinibia tulisi käyttää 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.2).

Hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen, vakava systeeminen infektio (ks. kohta 4.3).

Hoidon riskejä ja hyötyjä on harkittava ennen abrositinibihoidon aloittamista potilaille:

- joilla on krooninen tai toistuva infektio
- jotka ovat altistuneet tuberkuloosille
- joilla on ollut vakava tai opportunistinen infektio
- jotka ovat asuneet tai matkustaneet alueilla, joilla tuberkuloosi tai mykoosit ovat endeemisiä; tai
- joilla on taustasairauksia, jotka voivat altistaa heidät infektiolle.

Potilaita pitää seurata huolellisesti infektion merkkien ja oireiden kehittymisen varalta abrositinibihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy uusi infektio hoidon aikana, hänelle on tehtävä pikaisesti täydelliset diagnostiset testit ja asianmukainen antimikrobihoito on aloitettava. Potilasta on seurattava tarkasti ja hoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos potilas ei reagoi tavanomaiseen hoitoon.

Tuberkuloosi

Kliinisissä abrositinibitutkimuksissa havaittiin tuberkuloosia. Potilaat on testattava tuberkuloosin toteamiseksi ennen hoidon aloittamista ja on harkittava vuosittaista testausta potilaille alueilla, joissa tuberkuloosi on hyvin endeeminen. Abrositinibia ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla on hiljattain todettu piilevä tuberkuloosi tai aikaisemmin hoitamaton piilevä tuberkuloosi, piilevän tuberkuloosin ehkäisyhoito on aloitettava ennen hoidon aloittamista.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Virusten uudelleenaktivoitumista, mukaan lukien herpesviruksen uudelleenaktivoitumista (esim. *Herpes zoster*, *Herpes simplex*) raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Vyöruusu (*Herpes zoster*)-infektioiden määrä oli suurempi 200 mg:n annoksia saaneilla potilailla, vähintään 65-vuotiailla potilailla sekä potilailla, joilla oli anamneesissa vyöruusu (*Herpes zoster*), ennen tapahtumaa varmistettu B-Lymf $< 1 \times 10^9/l$ ja lähtötilanteessa vaikea atooppinen ihottuma (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vyöruusu (*Herpes zoster*), hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava, kunnes vyöruusu häviää.

Virushepatiitin seulonta on tehtävä kliinisten suositusten mukaisesti ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Potilaat, joilla oli näyttöä aktiivisesta B-hepatiitti- tai C-hepatiitti-infektiosta

(positiivinen C-hepatiitti-PCR), suljettiin pois kliinisistä lääketutkimuksista (ks. kohta 5.2). Potilaille, jotka olivat negatiivisia B-hepatiitti-pinta-antigeenin suhteen, positiivisia B-hepatiitti-ydinantigeenin suhteen ja positiivisia B-hepatiitti-pinta-vasta-aineen suhteen, tehtiin B-hepatiittivirus (HBV) -DNA-testi. Potilaat, joiden HBV-DNA-arvo oli alemman määrittäysrajan (LLQ) yläpuolella, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaille, joiden HBV-DNA-arvo oli negatiivinen tai alle LLQ:n, aloitettiin hoito ja potilaiden HBV-DNA-arvoa seurattiin. Jos HBV-DNA havaitaan, on neuvoteltava maksasairauksiin erikoistuneen lääkärin kanssa.

Rokotus

Abrositinibihoitoa saavien potilaiden rokotusvasteesta ei ole saatavilla tietoja. Eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä on vältettävä hoidon aikana tai juuri sitä ennen. Ennen tällä lääkevalmisteella annettavan hoidon aloittamista suositellaan, että potilaiden rokotukset tuodaan ajan tasalle, myös ennaltaehkäisevät *Herpes zoster* -rokotukset, nykyisten rokotussuosituksen mukaisesti.

Laskimotromboembolia

Abrositinibia käyttävillä potilailla on raportoitu syviä laskimotukoksia (SLT) ja keuhkoembolioita (KE) (ks. kohta 4.8).

Laajassa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa tofasitinibilla (eräs JAK-estäjä) oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitapahtumien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibia saaneilla potilailla laskimotromboemboolian, mukaan lukien syvä laskimotukos ja keuhkoembolia, ilmaantuvuus oli suurempi ja annosriippuvainen.

Käytettäessä 200 mg:n abrositinibiannosta laskimotromboemboolian ilmaantuvuus oli suurempi kuin 100 mg:n abrositinibiannoksella.

Potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumiin tai syöpään liittyviä riskitekijöitä (ks. myös kohta 4.4 ”Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat” ja ”Syöpä”), abrositinibia tulee käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Abrositinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on muita kuin sydän- ja verisuonitapahtumiin tai syöpään liittyviä laskimotromboemboolian riskitekijöitä. Muita kuin sydän- ja verisuonitapahtumiin tai syöpään liittyviä laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat aiempi laskimotromboembolia, potilaalle tehtävä suuri leikkaus, immobilisaatio, hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö ja periytyvä hyytymishäiriö.

Potilaat on tutkittava säännöllisesti abrositinibihoitoa aikana laskimotromboemboolian riskin muutosten arvioimiseksi.

Potilas, jolla on laskimotromboemboolian merkkejä ja oireita, on viipymättä tutkittava, ja epäiltäessä potilaalla laskimotromboembooliaa abrositinibihoito on lopetettava sen annostuksesta riippumatta.

Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE)

Abrositinibia käyttävillä potilailla on todettu merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia.

Laajassa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa tofasitinibilla (eräs JAK-estäjä) oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitapahtumien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibia saaneilla potilailla merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, määriteltynä sydän- ja verisuonitapahtumiin liittyviin kuolemantapauksiin, kuolemaan johtamattomiin sydäninfarkteihin ja kuolemaan johtamattomiin aivohalvauksiin, ilmaantuvuus oli suurempi.

Tästä syystä 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, pitkään tupakoineille tai aiemmin pitkään tupakoineille potilaille sekä potilaille, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai joilla on muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, abrositinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Syöpä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta)

JAK-estäjillä, mukaan lukien abrositinibilla, hoidetuilla potilailla on todettu lymfoomia ja muita syöpiä.

Laajassa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa tofasitinibilla (eräs JAK-estäjä) oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitapahtumien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibia saaneilla potilailla syöpien, erityisesti keuhkosyövän, lymfooman ja ei-melanoottisen ihosyövän, ilmaantuvuus oli suurempi.

Käytettäessä 200 mg:n abrositinibiannosta syöpien (ei melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ilmaantuvuus oli suurempi kuin 100 mg:n abrositinibiannoksella.

65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, pitkään tupakoineille tai aiemmin pitkään tupakoineille sekä potilaille, joilla on muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (esim. aktiivinen tai aiemmin sairastettu syöpä), abrositinibia tulee käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Abrositinibilla hoidetuilla potilailla on todettu ei-melanoottista ihosyöpää. Säännöllistä ihon tutkimista suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on tavanomaista suurempi ihosyöpäriski.

Hematologiset poikkeavuudet

Vahvistettu absoluuttinen lymfosyyttimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$ ja trombosyyttimäärä $< 50 \times 10^9/l$ havaittiin alle 0,5 %:lla potilaista kliinisissä lääketutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Abrositinibihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden trombosyyttimäärä on $< 150 \times 10^9/l$, B-Lymf $< 0,5 \times 10^9/l$, B-Neut $< 1,2 \times 10^9/l$ tai joiden hemoglobiiniarvo on $< 100 g/l$ (ks. kohta 4.2). Täydellinen verenkuva on määritettävä 4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen potilaan rutiinihoidon mukaisesti (ks. taulukko 1).

Lipidit

Veren lipidiarvojen annosriippuvaista suurenemista raportoitiin abrositinibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. kohta 4.8). Lipidiarvot on arvioitava noin 4 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen ja tämän jälkeen potilaan sydän- ja verisuonisairauksien riskin mukaisesti (ks. taulukko 1). Näiden lipidiarvojen suurenemisten vaikutusta sydän- ja verisuonitaudista johtuvaan sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole määritetty. Potilaita, joilla on poikkeavat lipidiarvot, on edelleen seurattava ja hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti, johtuen hyperlipidemiaan liittyvistä tunnetuista sydän- ja verisuonisairauksien riskeistä.

Läkkäät

Läkkäillä potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuispopulaatiossa, seuraavin poikkeuksin: suurempi osuus vähintään 65-vuotiaista potilaista keskeytti osallistumisensa kliinisiin lääketutkimuksiin ja heillä oli todennäköisemmin vakavia haittavaikutuksia nuorempiin potilaisiin verrattuna; vähintään 65-vuotiaat potilaat saivat todennäköisemmin alhaisia trombosyytti- ja lymfosyytti-arvoja; *Herpes zoster* -ilmaantuvuus oli korkeampi vähintään 65-vuotiailla potilailla kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8). Yli 75-vuotiaista potilaista on vain vähän tietoja.

Käyttö 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille

Laajassa, satunnaistetussa tutkimuksessa tofasitinibilla (eräs JAK-estäjä) havaittiin, että tofasitinibin käyttöön 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille liittyy tavanomaista suurempi merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, syöpien, vakavien infektioiden ja kuolleisuuden (kaikki syyt) riski. Sen vuoksi abrositinibihoitoa tulisi käyttää näille potilaille vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Immuunivastetta heikentävät sairaudet tai lääkevalmisteet

Potilaat, joilla oli immuunipuutossairauksia tai ensimmäisen asteen sukulainen, jolla oli perinnöllinen immuunipuutostila, suljettiin pois kliinisistä lääketutkimuksista eikä näistä potilaista ole tietoja.

Yhdistelmää biologisten immuunivasteen muuntajien, voimakkaiden immuunisalpaajien, kuten siklosporiini, tai muiden Janus-kinaasin (JAK) estäjien, kanssa ei ole tutkittu. Niiden samanaikaista käyttöä abrositinibin kanssa ei suositella, koska additiivisen immuunisalpauksen riskiä ei voida sulkea pois.

Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus abrositinibin farmakokinetiikkaan

Abrositinibi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C19- ja CYP2C9-entsyymien välityksellä, ja vähäisemmässä määrin CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymien välityksellä, ja sen aktiiviset metaboliitit erittyvät munuaisten kautta ja ovat orgaanisten anionien kuljetusproteiini 3:n (OAT3) substraatteja. Näin ollen abrositinibille ja/tai sen aktiivisille metaboliiteille altistumiseen voivat vaikuttaa lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat näitä entsyymejä ja kuljetusproteiinia. Annoksen muuttaminen asianmukaisesti selitetään pääpiirteissään kohdassa 4.2.

Samanaikainen anto CYP2C19/CYP2C9:n estäjien kanssa

Kun 100 mg abrositinibia annettiin samanaikaisesti fluvoksamiinin (voimakas CYP2C19:n ja kohtalainen CYP3A:n estäjä) tai flukonatsolin (voimakas CYP2C19:n, kohtalainen CYP2C9:n ja CYP3A:n estäjä) kanssa, altistuminen abrositinibin aktiiviselle rakenneosalle (ks. kohta 5.2) lisääntyi 91 %:lla fluvoksamiinin kanssa ja 155 %:lla flukonatsolin kanssa, verrattuna antoon yksinään (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto CYP2C19/CYP2C9:n induktorien kanssa

200 mg:n abrositinibiannoksen anto useiden rifampisiiniannosten kanssa (rifampisiini on CYP-entsyymien voimakas induktori) sai aikaan sen, että altistuminen abrositinibin aktiiviselle rakenneosalle pieneni noin 56 %:lla (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto OAT3:n estäjien kanssa

Kun 200 mg abrositinibia annettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa (probenesidi on OAT3:n estäjä), altistumiset abrositinibin aktiiviselle rakenneosalle lisääntyivät noin 66 %:lla. Tämä ei ole kliinisesti merkittävää eikä annosta tarvitse muuttaa.

Samanaikainen anto mahan pH-arvoa nostavien valmisteiden kanssa

Annettaessa 200 mg:n abrositinibiannoksen kanssa samanaikaisesti 40 mg famotidiinia, joka on H₂-reseptorin antagonisti, abrositinibin aktiiviselle rakenneosalle altistuminen väheni noin 35 %. Mahan pH-arvoa nostavien antasidien tai protonipumpun estäjien (omepratsoli) vaikutusta abrositinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu ja se voi olla samankaltainen kuin famotidiinin käytön yhteydessä on havaittu. Suurempaa 200 mg:n vuorokausiannosta tulee harkita potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti mahan pH-arvoa nostavilla valmisteilla, koska nämä saattavat vähentää abrositinibin tehoa.

Abrositinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Mitään abrositinibin kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei havaittu yhteisvaikutusta koskeissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin ehkäisytabletteja (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreeli).

Abrositinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä *in vitro*. Dabigatraanieteksiläatin (P-gp:n substraatti) samanaikainen anto yksittäisen 200 mg:n abrositinibiannoksen kanssa lisäsi dabigatraanin AUC_{inf}-arvoa noin 53 % ja C_{max}-arvoa noin 40 % yksinään antoon verrattuna. Abrositinibin ja dabigatraanin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Abrositinibin vaikutusta muiden P-gp:n substraattien farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu. Varovaisuutta on noudatettava, koska sellaisten P-gp:n substraattien, joilla on kapea terapeutinen indeksi, kuten digoksiini, määrä voi lisääntyä.

In vitro abrositinibi on CYP2C19-entsyymin estäjä. Annettaessa 200 mg abrositinibia kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti 10 mg omepratsolia kerta-annoksena omepratsolin AUC_{inf}-arvo suureni noin 189 % ja C_{max}-arvo noin 134 %, mikä osoittaa, että abrositinibi on kohtalainen CYP2C19-entsyymin estäjä. Käytettäessä abrositinibia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2C19-entsyymin (esim. S-mefenytoloni ja klopidoogreeli) välityksellä, on noudatettava varovaisuutta. Muiden pääasiassa CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (esim. sitalopraami, klobatsaami, essitalopraami ja selumetinibi) annoksen säätäminen kyseisen valmisteiden valmistetietojen mukaisesti voi olla tarpeen.

Annettaessa 200 mg abrositinibia kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti 100 mg kofeiinia kerta-annoksena kofeiinin AUC_{inf}-arvo suureni 40 %, mutta C_{max}-arvo ei muuttunut, mikä viittaa siihen, että abrositinibi on heikko CYP1A2-entsyymin estäjä. Mitään yleistä annosmuutosta ei voida suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Cibinqo-annoksen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskauden suunnittelua ja ehkäisyä on rohkaistava.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja abrositinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Abrositinibin on osoitettu aiheuttavan embryofetaalista letaalisuutta tiineissä rotissa ja kaneissa, luustomuutoksia tiineiden rottien ja kaniin

sikiöissä, ja vaikuttavan synnytykseen ja peri/postnataaliseen yksilönkehitykseen rotilla (ks. kohta 5.3). Cibinqo on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Abrositinibin esiintymisestä ihmisen rintamaidossa, sen vaikutuksista imetettyyn lapseen, tai sen vaikutuksista maidontuotantoon ei ole tietoja. Abrositinibi erittyi imettävien rottien maitoon. Riskiä vastasyntyneille/pikkulapsille ei voida sulkea pois ja Cibinqo on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Rotilla saatujen löydösten perusteella Cibinqo-valmisteeseen anto suun kautta voi saada aikaan hedelmällisessä iässä olevien naisten hedelmällisyyden tilapäisen alentumisen. Vaikutukset naarasrottien hedelmällisyyteen olivat palautuvia 1 kuukauden kuluttua siitä, kun abrositinibin anto suun kautta keskeytettiin (ks. kohta 5.3)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cibinqo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi (15,1 %), päänsärky (7,9 %), akne (4,8 %), *Herpes simplex* (4,2 %), kohonnut veren kreatiiniinikinaasiarvo (3,8 %), oksentelu (3,5 %), heitehuimaus (3,4 %) ja ylävatsakipu (2,2 %). Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat infektioita (0,3 %) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Yhteensä 3 848 potilasta hoidettiin abrositinibilla atooppista ihottumaa koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa. Näistä 3 050 potilasta (edustavat 5 166:ta altistumisen potilasvuotta) otettiin mukaan yhdistettyyn turvallisuusanalyysiin. Yhdistetty turvallisuusanalyysi käsitti 1 997 potilasta, jotka saivat jatkuvasti 200 mg:n abrositinibiannoksia ja 1 053 potilasta, jotka saivat jatkuvasti 100 mg:n abrositinibiannoksia. 2 013 potilaalla oli ainakin 48 viikon pituinen altistus. Viisi lumekontrolloitua tutkimusta yhdistettiin (703 potilasta annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa, 684 potilasta annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa ja 438 potilasta lumelääkkeellä) abrositinibin turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen verrattuna enintään 16 viikon ajan.

Taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset, joita havaittiin atooppista ihottumaa koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa, esitettyinä elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan, käyttäen seuraavia kategorioita: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		<i>Herpes simplex</i> ^a Vyöruusu (<i>Herpes zoster</i>) ^b	Keuhkokuume
Veri ja imukudos			Trombosytopenia Lymfopenia
Aineenvaihdunta ja			Hyperlipidemia ^c

ravitsemus			
Hermosto		Päänsärky Heitehuimaus	
Verisuonisto			Laskimotromboembolia ^d
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Ylävatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudος		Akne	
Tutkimukset		Suurentunut kreatiinihämöisy > 5 × ULN ^e	

- a. *Herpes simplex* sisältää seuraavat: suun herpesinfektio, silmänseudun *Herpes simplex* -infektio, genitaalierpes ja herpesihottuma.
- b. *Herpes zoster* sisältää silmänseudun vyöruusun.
- c. Hyperlipidemia sisältää dyslipidemian ja hyperkolesterolemian.
- d. Laskimotromboembolia sisältää keuhkoembolian ja syvän laskimotukoksen.
- e. Sisältää muutokset, jotka havaitaan laboratoriokokein tehtävässä seurannassa (ks. teksti alla).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Enintään 16 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioita on raportoitu 27,4 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista ja 34,9 %:lla abrositinibiannoksella 100 mg hoidetuista ja 34,8 %:lla Cibiingo-valmisteen annoksella 200 mg hoidetuista potilaista. Useimmat infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka raportoivat infektiin liittyviä haittavaikutuksia 200 mg ja 100 mg -ryhmissä, lumelääkkeeseen verrattuna, olivat: *Herpes simplex* (4,2 % ja 2,8 % vs. 1,4 %), vyöruusu (*Herpes zoster*) (1,2 % ja 0,6 % vs. 0 %), keuhkokuume (0,1 % ja 0,1 % vs. 0 %). *Herpes simplex* oli yleisempi potilailla, joilla oli anamneesissa *Herpes simplex* tai *Eczema herpeticum*. Suurin osa *Herpes zoster* -tapahtumista sisälsi yksittäisen dermatomin eivätkä olleet vakavia. Suurin osa opportunistisista infektioista oli *Herpes zoster* -tapauksia (0,70 sataa potilasvuotta kohden 100 mg:n abrositinibiryhmässä ja 0,96 sataa potilasvuotta kohden 200 mg:n abrositinibiryhmässä), useimmat näistä olivat useita dermatomeja sisältäviä ihoinfektioita, jotka eivät olleet vakavia. Kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla, jotka saivat yhdenmukaisina hoito-ohjelmina joko 100 mg tai 200 mg abrositinibia, pitkäaikainen jatkotutkimus mukaan lukien, *Herpes zoster* -infektion ilmaantumisriski abrositinibiannoksella 200 mg hoidetuilla potilailla (4,36 sataa potilasvuotta kohden) oli suurempi kuin annoksella 100 mg hoidetuilla potilailla (2,61 sataa potilasvuotta kohden). *Herpes zoster* -infektion ilmaantumisriski oli suurempi myös vähintään 65-vuotiailla potilailla (riskiasteikkojen suhde 1,76) sekä potilailla, joilla oli anamneesissa vyöruusu (*Herpes zoster*) (riskiasteikkojen suhde 3,41), lähtötilanteessa vaikea atooppinen ihottuma (riskiasteikkojen suhde 1,17) ja ennen *Herpes zoster* -tapahtumaa varmistettu B-Lymf < 1,0 × 10⁹/l (riskiasteikkojen suhde 2,18) (ks. kohta 4.4).

Enintään 16 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien infektioiden määrä oli 1,81 sataa potilasvuotta kohden lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, 3,32 sataa potilasvuotta kohden potilailla, joita hoidettiin 100 mg:n annoksella, ja 1,12 sataa potilasvuotta kohden potilailla, joita hoidettiin 200 mg:n annoksella. Kaikkien kliinisissä tutkimuksissa yhdenmukaisina hoito-ohjelmina abrositinibiannoksella joko 100 mg tai 200 mg hoidettujen potilaiden joukossa, pitkäaikainen jatkotutkimus mukaan lukien, vakavien infektioiden määrä oli 2,20 sataa potilasvuotta kohden 100 mg:n annoksella hoidetuilla potilailla ja 2,48 sataa potilasvuotta kohden 200 mg:n annoksella hoidetuilla potilailla. Useimmin raportoidut vakavat infektiot olivat *Herpes simplex*, *Herpes zoster* ja keuhkokuume (ks. kohta 4.4).

Laskimotromboembolia

Kaikkien kliinisissä tutkimuksissa yhdenmukaisina hoito-ohjelmina abrositinibiannoksella joko 100 mg tai 200 mg hoidettujen potilaiden joukossa, pitkäaikainen jatkotutkimus mukaan lukien, keuhkoembolian esiintyvyys oli 0,21 sataa potilasvuotta kohden 200 mg:n annoksella ja 0,05 sataa potilasvuotta kohden 100 mg:n annoksella. Syvien laskimotukosten määrä oli 0,06 sataa potilasvuotta kohden 200 mg:n ryhmässä ja 0,05 sataa potilasvuotta kohden 100 mg:n ryhmässä (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia

Enintään 16 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa hoitoon liittyi annosriippuvainen trombosyyttimäärien aleneminen. Maksimivaikutukset trombosyytteihin havaittiin 4 viikon sisällä, minkä jälkeen trombosyyttimäärä palautui kohti lähtötilannetta jatketusta hoidosta huolimatta. Vahvistetut trombosyyttimäärät $< 50 \times 10^9/l$ raportoitiin 0,1 %:lla potilaista, jotka altistuivat 200 mg:lle, ja 0 potilaalla, joita hoidettiin 100 mg:lla tai lumelääkkeellä. Kaikkien kliinisissä tutkimuksissa yhdenmukaisina hoito-ohjelmina abrositinibiannoksella joko 100 mg tai 200 mg hoidettujen potilaiden joukossa, pitkäaikainen jatkotutkimus mukaan lukien, vahvistettuja trombosyyttimääriä $< 50 \times 10^9/l$ raportoitiin 0,15 sataa potilasvuotta kohden 200 mg:lla hoidetuilla potilailla ja 0 sataa potilasvuotta kohden 100 mg:lla hoidetuilla potilailla, ja niitä todettiin useimmiten viikolla 4. Vähintään 65-vuotiailla potilailla todettiin yleisemmin trombosyyttimäärä $< 75 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.4).

Lymfopenia

Enintään 16 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vahvistettu absoluuttinen lymfosyyttimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$ ilmeni 0,3 %:lla 200 mg:lla hoidetuista potilaista ja 0 %:lla 100 mg:lla tai lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Molemmat tapaukset ilmenivät ensimmäisten 4 altistusviikon aikana. Kaikkien kliinisissä tutkimuksissa yhdenmukaisina hoito-ohjelmina abrositinibiannoksella joko 100 mg tai 200 mg hoidettujen potilaiden joukossa, pitkäaikainen jatkotutkimus mukaan lukien, vahvistettuja absoluuttisia lymfosyyttimääriä $< 0,5 \times 10^9/l$ raportoitiin 0,34 sataa potilasvuotta kohden 200 mg:n annoksella ja 0,05 sataa potilasvuotta kohden 100 mg:n annoksella, ja niitä todettiin yleisemmin vähintään 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Lipidiarvojen nousut

Enintään 16 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmeni annokseen liittyvä nousu LDL-kolesterolissa (LDL-c), kokonaiskolesterolissa, ja HDL-kolesterolissa (HDL-c) suhteessa lumelääkkeeseen viikolla 4. Arvot säilyivät koholla hoitojakson viimeiseen käyntiin asti. LDL/HDL-suhde ei muuttunut merkityksellisellä tavalla abrositinibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Hyperlipidemiaan liittyvät tapahtumat ilmenivät 0,4 %:lla 100 mg:n abrositinibiannokselle altistuneista potilaista, 0,6 %:lla 200 mg:n annokselle altistuneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkkeelle altistuneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Kreatiinikinaasiarvojen nousut (CK)

Enintään 16 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmeni merkittäviä kreatiinikinaasiarvojen nousuja ($> 5 \times \text{ULN}$) 1,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista, 1,8 %:lla 100 mg:lla hoidetuista potilaista ja 3,8 %:lla 200 mg:lla abrositinibia hoidetuista potilaista. Useimmat nousut olivat ohimeneviä eikä mikään niistä johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Pahoinvointi

Enintään 16 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa pahoinvointia on raportoitu 1,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista ja 6,3 %:lla Cibinqo-valmisteen annoksella 100 mg hoidetuista ja 15,1 %:lla Cibinqo-valmisteen annoksella 200 mg hoidetuista potilaista. Pahoinvointi johti hoidon keskeyttämiseen 0,4 %:lla abrositinibilla hoidetuista potilaista. Pahoinvoinnista kärsivistä potilaista 63,5 %:lla pahoinvointi alkoi ensimmäisen hoitoviikon aikana. Pahoinvoinnin mediaanikesto oli 15 vuorokautta. Useimmat tapauksista olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Pediatriset potilaat

Kaikkiaan 635 nuorta iältään 12 – < 18 -vuotiasta potilasta hoidettiin abrositinibilla atooppista ihottumaa koskevilla kliinisissä tutkimuksissa, mikä edustaa 1 326,1 altistuksen potilasvuotta.

Nuorilla atooppista ihottumaa koskevissa tutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuispopulaatiossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa Cibinqo-valmisteen suurin yksittäinen suun kautta annettu annos oli 800 mg ja 400 mg päivittäin 28 vuorokauden ajan. Haittavaikutukset olivat vertailukelpoisia pienemmillä annoksilla todettujen kanssa. Mitään spesifisiä toksisia vaikutuksia ei tunnistettu. Yliannoksen tapauksessa suositellaan, että potilasta tarkkaillaan haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Tämän lääkevalmisteen yliannokselle ei ole olemassa mitään spesifistä antidootia.

Farmakokineettiset tiedot aina yksittäiseen suun kautta annettuun 800 mg:n annokseen asti aikuisilla terveillä vapaaehtoisilla osoittavat, että yli 90 %:n annetusta annoksesta odotetaan eliminoituvan 48 tunnin sisällä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilien lääkkeet, ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja; ATC-koodi: D11AH08

Vaikutusmekanismi

Abrositinibi on Janus-kinaasin (JAK)1 estäjä. JAK:t ovat solunsisäisiä entsyymejä, jotka välittävät solukalvolla sytokiinin tai kasvutekijän ja sen reseptorin vuorovaikutuksesta syntyviä signaaleja ja vaikuttavat hematopoiesiin ja immuunisolujen toiminnan solutason prosesseihin. JAK:t fosforyloivat ja aktivoivat Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) -tekijöitä, jotka muuntavat solunsisäistä aktiivisuutta, mm. geeniekspressiota. JAK1:n estäminen muuntaa signaalintireittejä estämällä STAT-tekijöiden fosforylaatiota ja aktivaatiota.

Biokemiallisissa määrittelyissä abrositinibilla on selektiivisyyttä JAK1:lle muiden kolmen JAK-isoformin suhteen, JAK2 (28-kertainen), JAK3 (>340-kertainen) ja tyrosiinikinaasi 2 (TYK2, 43-kertainen). Solutasolla abrositinibi estää sytokiinin indusoimaa STAT:n fosforylaatiota JAK1:n sisältävien signaalintiparien välityksellä, eikä sillä ole vaikutusta signaalointiin JAK2/JAK2- tai JAK2/TYK2-parien välityksellä. Tiettyjen JAK-entsyymien selektiivisen entsyymitason estymisen merkitystä kliiniselle vaikutukselle ei tällä hetkellä tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset biomerkkiaineet

Abrositinibilla annettuun hoitoon liittyi annosriippuvainen seerumin tulehdusmerkkiaineiden määrän aleneminen atooppisessa ihottumassa [interleukiini-31 (IL-31), interleukiini-22 (IL-22), eosinofiilimäärä, ja thymus and activation-regulated chemokine (TARC)], JAK1-signalointi [natural killer (NK) -solumäärä ja interferon gamma-induced protein 10 (IP-10)] tai molemmat [hyvin herkkä C-reaktiivinen proteiini (hsCRP)]. Nämä muutokset palautuivat hoidon lopettamisen jälkeen.

Keskimääräinen absoluuttinen lymfosyyttimäärä nousi 2 viikon jälkeen abrositinibihoiton aloittamisesta ja palasi lähtötasolle yhdeksänteen hoitokuukauteen mennessä. Useimmilla potilailla absoluuttinen lymfosyyttimäärä säilyi viitealueella. Abrositinibihoitoon liittyi annokseen liittyvä B-solujen määrän nousu ja annokseen liittyvä NK-solujen määrän lasku. Näiden B-solujen ja NK-solujen määrän muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Sydämen elektrofysiologia

Abrositinibin vaikutusta QTc-aikaan selvitettiin tutkittavilla, jotka saivat yksittäisen supratherapeuttisen 600 mg:n annoksen abrositinibia lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloidussa QT-tutkimuksessa. Tutkimuksessa havaittiin abrositinibin pitoisuudesta riippuvainen QTc-aikaa pidentävä vaikutus; keskiarvo (90 %:n luottamusväli) QTc-ajan pitenemiselle oli 6,0 (4,52, 7,49) ms, mikä viittasi siihen, että abrositinibilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan testatulla annoksella.

Kliininen teho ja turvallisuus

Abrositinibin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana ja yhdistelmänä taustalla olevien paikallislääkitysten kanssa arvioitiin 12–16 viikon ajan 1 616 potilaalla kolmessa keskeisessä vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (MONO-1, MONO-2, ja COMPARE). Lisäksi abrositinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin monoterapiana 52 viikon ajan (vaihtoehtona oli lisälääkkeen käyttö potilailla, joiden tauti paheni) 1 233 potilaalla, vaiheen 3 induktiohoitoa ja hoidon lopettamista koskevassa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (REGIMEN). Potilaat näissä neljässä tutkimuksessa olivat vähintään 12-vuotiaita, ja heillä oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, joka määriteltiin seuraavasti: IGA-mittarin (tutkijalääkärin tekemä yleinen arviointi, Investigator's Global Assessment) pistemäärä ≥ 3 , ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavan EASI-mittarin (Eczema Area and Severity Index) pistemäärä oli ≥ 16 , ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) oli ≥ 10 %, ja pahinta kutinaa osoittavan numeerisen arviointiasteikon (Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PP-NRS) pistemäärä oli ≥ 4 lähtötilanteessa ennen satunnaistamista. Potilaat, joilla oli aikaisempi riittämätön vaste tai joille paikalliset hoidot eivät olleet lääketieteellisesti suositeltavia, tai jotka olivat saaneet systeemisiä hoitoja, soveltuivat mukaan tutkimukseen. Kaikki potilaat, jotka olivat mukana kantatutkimuksessa sen loppuun saakka, soveltuivat jatkamaan pitkäaikaisessa EXTEND-jatkotutkimuksessa.

Lähtötilanteen ominaisuudet

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (MONO-1, MONO-2, COMPARE) ja avoimessa tutkimuksessa (REGIMEN), jossa selvitettiin induktiohoitoa ja satunnaistettua hoidon lopettamista, kaikissa hoitoryhmissä 41,4 % – 51,1 % oli naisia, 59,3 % – 77,8 % oli valkoihoisia, 15,0 % – 33,0 % oli aasialaisia ja 4,1 % – 8,3 % oli mustaihoisia, ja keskimääräinen ikä oli 32,1–37,7 vuotta. Näihin tutkimuksiin otettiin mukaan kaikkiaan 134 potilasta, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita. Näissä tutkimuksissa 32,2 % – 40,8 %:lla oli lähtötilanteessa IGA 4 (vaikea atooppinen ihottuma), ja 41,4 % – 59,5 % potilaista oli saanut aikaisemmin systeemistä hoitoa atooppiseen ihottumaan. Lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 28,5–30,9, lähtötilanteen PP-NRS oli 7,0–7,3, ja lähtötilanteen DLQI (Dermatology Life Quality Index) oli 14,4–16,0.

Kliininen vaste

12 viikon monoterapiaa (MONO-1, MONO-2) ja 16 viikon yhdistelmähoitoa (COMPARE) koskevat - tutkimukset

Merkitsevästi suurempi osuus potilaista saavutti molemmat ensisijaiset päätetapahtumat IGA 0 tai 1 ja/tai EASI-75 kerran vuorokaudessa annetulla abrositinibiannoksella 100 mg tai 200 mg, lumelääkkeeseen verrattuna, viikolla 12 tai viikolla 16 (ks. taulukko 3 ja taulukko 4).

Merkitsevästi suurempi osuus potilaista saavutti ainakin PP-NRS:n 4 pisteen paranemisen kerran vuorokaudessa annetulla abrositinibiannoksella 100 mg tai 200 mg lumelääkkeeseen verrattuna. Tämä paraneminen havaittiin niinkin varhain kuin viikolla 2 ja se säilyi viikolle 12 (kuva 1).

COMPARE-tutkimuksessa abrositinibin 200 mg:n annoksen paremmuus verrattuna dupilumabiin viikolla 2 osoitettiin niiden potilaiden osuudessa, jotka saavuttivat ainakin PP-NRS:n 4 pisteen paranemisen merkitsevästi suuremmilla kutinavasteilla, jotka havaittiin niinkin varhain kuin päivänä 4 ensimmäisen annoksen jälkeen.

Hoitovaikutukset alaryhmissä (esim. paino, ikä, sukupuoli, rotu ja aikaisempi systeeminen immuunialpaajahoito) tutkimuksissa MONO-1, MONO-2 ja COMPARE olivat yhdenmukaisia yleisessä tutkimuspopulaatiossa havaittujen tulosten kanssa.

Taulukko 3. Abrositinibimonoterapian tehoa koskevat tulokset viikolla 12

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	viikolla 12			viikolla 12		
	Abrositinibimonoterapia			Abrositinibimonoterapia		Lumelääke N = 78
	200 mg x 1 / vrk N = 154	100 mg x 1 / vrk N = 156		200 mg x 1 / vrk N = 155	100 mg x 1 / vrk N = 158	
	% vasteen saajia (95 % luottamusväli)					
IGA 0 tai 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)

Lyhenteet: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; x 1 / vrk = kerran vuorokaudessa.

- IGA-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden IGA-pistemäärä oli "oireeton" (0) tai "lähes oireeton" (1) (5 pisteen asteikolla) ja se oli alentunut lähtötilanteesta ≥ 2 pistettä.
- EASI-75-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden EASI-pistemäärä oli parantunut ≥ 75 % lähtötilanteesta.
- PP-NRS4-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden PP-NRS-pistemäärä oli parantunut ≥ 4 pistettä lähtötilanteesta.
- Abrositinibia käytettiin monoterapiana.
- Tilastollisesti merkitsevä tehtäessä korjaus multiplisiteetille vs. lumelääke.

Taulukko 4. Abrositinibin tehoa koskevat tulokset yhdistelmänä paikallisen hoidon kanssa viikolla 12 ja viikolla 16

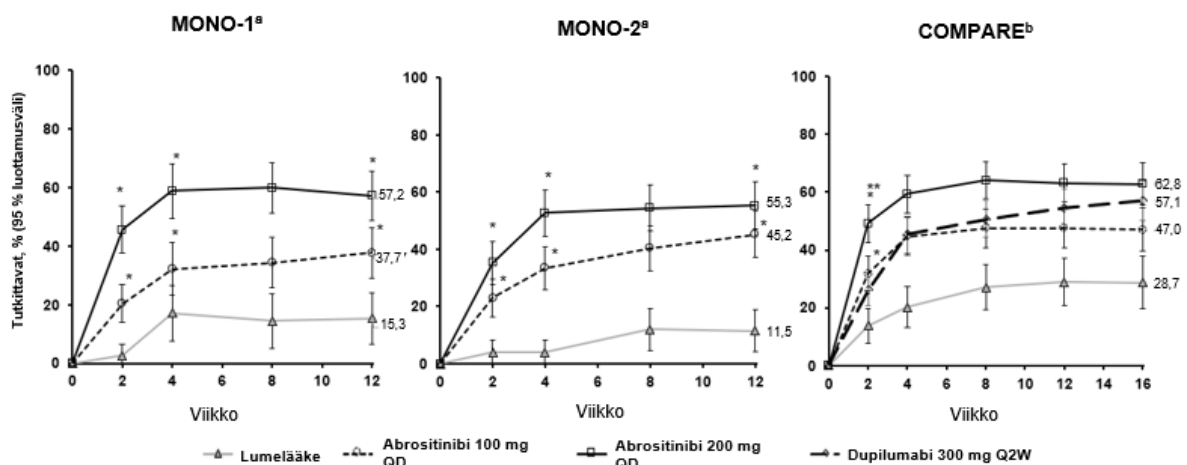
	COMPARE ^d							
	viikolla 12				viikolla 16			
	Abrositinibi + paikallislääkitykset		Lume- lääke + paikallis- lääkityk- set N = 131	DUP + paikallis- lääkityk- set N = 243	Abrositinibi + paikallislääkitykset		Lume- lääke + paikallis- lääkityk- set N = 131	DUP + paikallis- lääkitykset N = 243
	200 mg x 1 / vrk N = 226	100 mg x 1 / vrk N = 238			200 mg x 1 / vrk N = 226	100 mg x 1 / vrk N = 238		
	% vasteen saajia (95 % luottamusväli)							
IGA 0 tai 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)

Lyhenteet: DUP = dupilumabi, EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; N = satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale.
x 1 / vrk = kerran vuorokaudessa.

- IGA-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden IGA-pistemäärä oli "oireeton" (0) tai "lähes oireeton" (1) (5 pisteen asteikolla) ja se oli alentunut lähtötilanteesta ≥ 2 pistettä.
- EASI-75-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden EASI-pistemäärä oli parantunut ≥ 75 % lähtötilanteesta.
- PP-NRS4-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden PP-NRS-pistemäärä oli parantunut ≥ 4 pistettä lähtötilanteesta.
- Abrositinibia käytettiin yhdistelmänä paikallisen hoidon kanssa
- Tilastollisesti merkitsevä tehtäessä korjaus multiplisiteetille vs. lumelääke.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ajan mittaan PP-NRS4:n tutkimuksissa MONO-1, MONO-2 ja COMPARE, esitetään kuvassa 1.

Kuva 1. Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ajan mittaan PP-NRS4:n tutkimuksissa MONO-1, MONO-2 ja COMPARE



Lyhenteet: PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; QD = kerran vuorokaudessa; Q2W = joka toinen viikko.

PP-NRS4-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden PP-NRS-pistemäärä oli parantunut ≥ 4 pistettä lähtötilanteesta.

a. Abrositinibia käytettiin monoterapiana.

b. Abrositinibia käytettiin yhdistelmänä paikallisesti käytettävän lääkevalmisteen kanssa.

* Tilastollisesti merkitsevä tehtäessä korjaus multiplisiteetille vs. lumelääke.

** Tilastollisesti merkitsevä tehtäessä korjaus multiplisiteetille vs. dupilumabi.

Terveysten liittyvät tulokset

Molemmissa monoterapiatutkimuksissa (MONO-1 ja MONO-2) ja yhdistelmähoitotutkimuksessa (COMPARE), abrositinibi paransi 12 viikon kohdalla merkitsevästi potilaiden ilmoittamia tuloksia, mukaan lukien kutina, uni (SCORAD Sleep VAS), AD-oireet (POEM), elämänlaatu (DLQI) ja ahdistuneisuus- ja masennusoireet (HADS) lumelääkkeeseen verrattuna. Tuloksia ei korjattu multiplisiteetin suhteen (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. Potilaiden ilmoittamat tulokset abrositinibimonoterapiasta ja yhdistelmästä paikallisen hoidon kanssa viikolla 12

	Monoterapia						Yhdistelmähoito		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg x 1 / vrk	100 mg x 1 / vrk	Lumelääke	200 mg x 1 / vrk	100 mg x 1 / vrk	Lumelääke	200 mg x 1 / vrk + paikallis- lääkitykset	100 mg x 1 / vrk + paikallis- lääkitykset	Lumelääke + paikallis- lääkitykset
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli)	-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 ≥ 4 pisteen parantuminen, % vasteen saaneet	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
POEM, muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli)	-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 Anxiety, muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli)	-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 Depression, muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli)	-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)

DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; N=satunnaistettujen potilaiden lukumäärä; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; **x 1 / vrk** =kerran vuorokaudessa; SCORAD = SCORing for AD; VAS=visual analog scale -jana

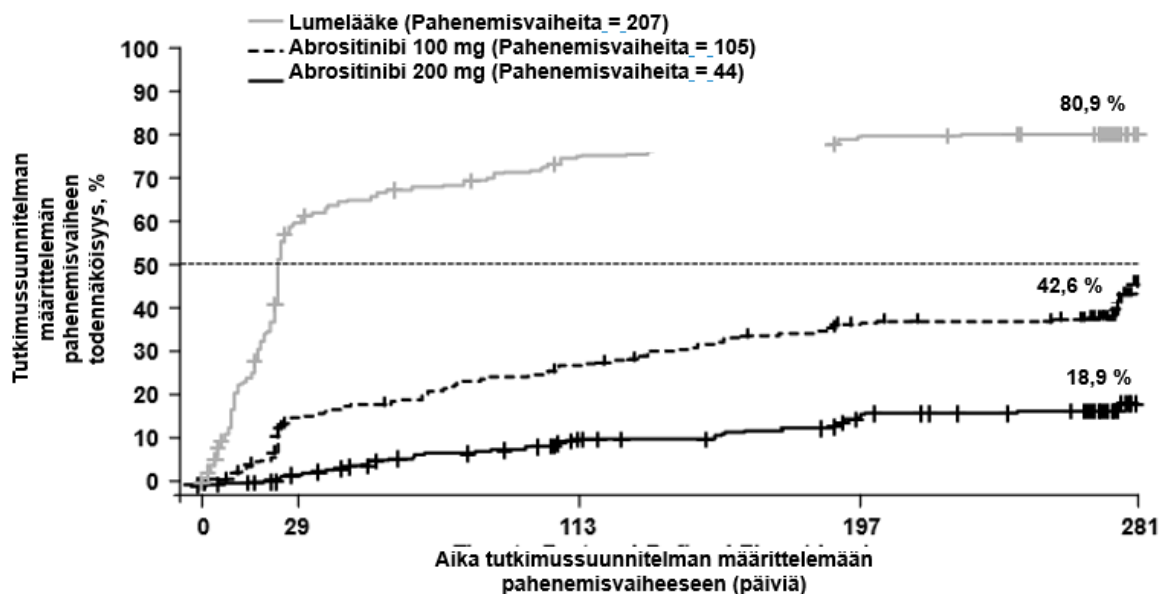
* Tilastollisesti merkitsevä ilman korjausta multiplisiteetille

Avoimien induktiohoito- ja satunnaistettu hoidon lopettamistutkimus (REGIMEN)

Kaikkiaan 1 233 potilasta sai abrositinibia 200 mg kerran vuorokaudessa 12 viikon avoimessa esihoitovaiheessa. Näistä potilaista 798 (64,7 %) täytti vasteen saaneen kriteerit (määritelty seuraavasti: saavutti IGA [0 tai 1] -vasteen ja EASI-75:n) ja satunnaistettiin saamaan lumelääkettä (267 potilasta), abrositinibia 100 mg kerran vuorokaudessa (265 potilasta) tai abrositinibia 200 mg kerran vuorokaudessa (266 potilasta).

Jatkuva hoito (200 mg jatkuva) esti taudin pahenemisjakson 81,1 %:n ja induktio-ylläpitohoito (200 mg 12 viikon ajan, jonka jälkeen 100 mg) 57,4 %:n todennäköisyydellä verrattuna 19,1 %:iin niiden potilaiden joukossa, jotka lopettivat hoidon (satunnaistettiin lumelääkeryhmään) 12 viikon induktion jälkeen. Kolmesataaviisikymmentäyksi (351) potilasta, joista 16,2 % oli saanut 200 mg:aa, 39,2 % oli saanut 100 mg:aa, ja 76,4 % oli saanut lumelääkettä, saivat varalääkkeenä 200 mg abrositinibia yhdistelmänä paikallislääkityksen kanssa.

Kuva 2. Aika tutkimussuunnitelman määrittelemään pahenemisvaiheeseen



Abrositinibia käytettiin monoterapiana.

Tutkimussuunnitelman määrittelemä pahenemisvaihe = Menetetään ainakin 50 % EASI-vasteesta viikolla 12 ja IGA-pistemäärä ainakin 2.

Multiplisiteettikontrolloitu $p < 0,0001$ 200 mg vs. lumelääke; 100 mg vs. lumelääke; 200 mg vs. 100 mg.

Pitkän aikavälin teho

Soveltuvia potilaita, jotka suorittivat loppuun täyden hoitojakson vaatimukset täyttävässä kantatutkimuksessa (esim. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), harkittiin rekrytoitaviksi pitkän aikavälin jatkotutkimukseen nimeltä EXTEND. EXTEND-tutkimuksessa potilaat saivat abrositinibia taustalla olevan paikallisesti käytettävän lääkehoidon kanssa tai ilman sitä. Potilaat, jotka satunnaistettiin aikaisemmin saamaan lääkevalmistetta 100 mg tai 200 mg kerran vuorokaudessa kantatutkimuksissa, jatkoivat samalla annoksella EXTEND-tutkimuksessa kuin kantatutkimuksessa. EXTEND-tutkimuksessa potilaat saivat kaksoissokkoutettua hoitoa, kunnes kantatutkimus suoritettiin loppuun, minkä jälkeen potilaat saivat yksöissokkoutettua hoitoa (hoitomääräys oli paljastettu tutkijoille mutta ei potilaille).

Niiden potilaiden joukossa, jotka saivat vasteen 12 hoitoviikon jälkeen ja siirtyivät EXTEND-tutkimukseen, suurin osa potilaista oli säilyttänyt vasteensa kumulatiivisen hoidon viikolla 96 molemmille abrositinibiannoksille [IGA (0 tai 1) -vaste: 64 % 100 mg kerran vuorokaudessa ja 72 % 200 mg kerran vuorokaudessa, EASI-75: 87 % 100 mg kerran vuorokaudessa ja 90 % 200 mg kerran vuorokaudessa, ja PP-NRS4: 100 mg kerran vuorokaudessa 75 % ja 200 mg kerran vuorokaudessa 80 %].

Niiden potilaiden joukossa, jotka eivät saaneet vastetta 12 hoitoviikon jälkeen ja siirtyivät EXTEND-tutkimukseen, osa potilaista sai myöhäisen vasteen jatkuvan abrositinibihoidon viikolla 24 (lähtötilanteesta laskien) [IGA (0 tai 1) -vaste: 25 % 100 mg kerran vuorokaudessa ja 29 % 200 mg kerran vuorokaudessa ja EASI-75: 50 % 100 mg kerran vuorokaudessa ja 200 mg kerran vuorokaudessa 57 %]. Potilaat, jotka saivat osittaisen vasteen viikolla 12, hyötyivät todennäköisemmin hoidosta viikolla 24 kuin ne potilaat, jotka eivät saaneet vastetta viikolla 12.

Potilaat, jotka saivat dupilumabia COMPARE-tutkimuksessa ja sittemmin siirtyivät EXTEND-tutkimukseen, satunnaistettiin saamaan joko 100 mg tai 200 mg abrositinibia kerran vuorokaudessa siirryttyään EXTEND-tutkimukseen. Niiden potilaiden joukossa, jotka eivät saaneet vastetta dupilumabille, huomattava osa potilaista sai vasteen 12 viikkoa sen jälkeen kun he olivat siirtyneet saamaan abrositinibia [IGA (0 tai 1) -vaste: 34 % 100 mg kerran vuorokaudessa ja 47 % 200 mg kerran vuorokaudessa, ja EASI-75: 100 mg kerran vuorokaudessa 68 % ja 200 mg kerran vuorokaudessa 80 %].

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset abrositinibin käytöstä atooppisen ihottuman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

12 hoitoviikkoa kestäneessä abrositinibimonoterapiassa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (MONO-1, MONO-2), joissa oli mukana 124 iältään 12 – < 18-vuotiaasta potilasta. Yli 52 hoitoviikkoa kestäneessä abrositinibimonoterapiassa (mahdollisuutena oli lisälääkkeen käyttö potilailla, joiden tauti paheni) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin myös avoimessa induktiohoitoa ja satunnaistettua hoidon lopettamista koskevassa tutkimuksessa (REGIMEN), jossa oli mukana 246 iältään 12 – < 18-vuotiaasta potilasta. Näissä tutkimuksissa tulokset nuorten alaryhmässä olivat yhdenmukaisia koko tutkimuspopulaatiolla saatujen tulosten kanssa.

Abrositinibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä paikallisen lääkehoidon kanssa arvioitiin 12 hoitoviikkoa kestäneessä vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa TEEN-tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana 287 iältään 12 – < 18-vuotiaasta potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma määriteltynä seuraavasti: IGA-pistemäärä ≥ 3 , EASI-pistemäärä ≥ 16 , ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) ≥ 10 %, ja PP-NRS ≥ 4 lähtötilannekäynnillä ennen satunnaistamista. Potilaat, joilla oli aikaisemmin riittämätön vaste tai jotka olivat saaneet systeemisiä hoitoja, soveltuivat mukaan tutkimukseen.

Lähtötilanteen ominaisuudet

TEEN-tutkimuksessa kaikissa hoitoryhmissä 49,1 % oli naisia, 56,1 % oli valkoihoisia, 33,0 % oli aasialaisia ja 6,0 % oli mustaihoisia potilaita. Mediaani-ikä oli 15 vuotta ja niiden potilaiden osuus, joilla oli vaikea atooppinen ihottuma (IGA 4), oli 38,6 %.

12 viikkoa kestäneen abrositinibihoidon tulokset nuorilla potilailla MONO-1- ja MONO-2- tutkimusten yhdistetyistä tiedoista ja TEEN-tutkimuksesta esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Tehoa koskevat tulokset nuorilla potilailla hoitoviikolla 12 MONO-1- ja MONO-2- tutkimusten yhdistetyistä tiedoista ja TEEN-tutkimuksesta

	MONO-1 ja MONO-2 -tutkimusten yhdistetyt tiedot			TEEN ^d		
	Abrositinibi 200 mg x 1 / vrk	Abrositinibi 100 mg x 1 / vrk	Lumelääke	Abrositinibi 200 mg x 1 / vrk	Abrositinibi 100 mg x 1 / vrk	Lumelääke
IGA 0 tai 1^a						
N	48	50	23	93	89	94
% vasteen saajia	31,3	22,0	8,7	46,2 ^e	41,6 ^e	24,5
(95 %-n luottamusväli)	(18,1, 44,4)	(10,5, 33,5)	(0,0, 20,2)	(36,1, 56,4)	(31,3, 51,8)	(15,8, 33,2)
EASI-75^b						
N	48	50	23	93	89	94
% vasteen saajia	56,3	44,0	8,7	72,0 ^e	68,5 ^e	41,5
(95 %-n luottamusväli)	(42,2, 70,3)	(30,2, 57,8)	(0,0, 20,2)	(62,9, 81,2)	(58,9, 78,2)	(31,5, 51,4)
PP-NRS4^c						
N	36	42	22	74	76	84
% vasteen saajia	61,1	28,6	9,1	55,4 ^e	52,6	29,8
(95 %-n luottamusväli)	(45,2, 77,0)	(14,9, 42,2)	(0,0, 21,1)	(44,1, 66,7)	(41,4, 63,9)	(20,0, 39,5)

Lyhenteet: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; N = arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; x 1 / vrk = kerran vuorokaudessa.

- IGA-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden IGA-pistemäärä oli "oireeton" (0) tai "lähes oireeton" (1) (5 pisteen asteikolla) ja se oli alentunut lähtötilanteesta ≥ 2 pistettä.
- EASI-75-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden EASI-pistemäärä oli parantunut ≥ 75 % lähtötilanteesta.
- PP-NRS4-vasteen saaneet olivat potilaita, joiden PP-NRS-pistemäärä oli parantunut ≥ 4 pistettä lähtötilanteesta.
- Abrositinibia käytettiin yhdistelmänä paikallisen lääkehoidon kanssa.
- Tilastollisesti merkitsevä tehtäessä korjaus multiplisiteetille vs. lumelääke.

Niiden nuorten potilaiden joukossa, jotka saivat vasteen 12 hoitoviikon jälkeen ja siirtyivät pitkäaikaiseen EXTEND-jatkotutkimukseen, suurimmalla osalla potilaista vaste oli säilynyt kumulatiivisen hoidon viikolla 96 molemmilla abrositinibiannoksilla [100 mg ja 200 mg kerran vuorokaudessa: IGA (0 tai 1) -vaste 62 % ja 78 %, EASI-75 89 % ja 93 %, PP-NRS4 77 % ja 76 %].

Niiden nuorten potilaiden joukossa, jotka eivät saaneet vastetta 12 hoitoviikon jälkeen ja siirtyivät EXTEND-tutkimukseen, osa potilaista sai myöhäisen vasteen jatkuvan abrositinibihoidon viikkoon 24 mennessä (lähtötilanteesta laskien) molemmilla abrositinibiannoksilla [100 mg ja 200 mg kerran vuorokaudessa: IGA (0 tai 1) -vaste 34 % ja 28 %, EASI-75 41 % ja 55 %].

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Abrositinibi imeytyy hyvin, suun kautta annetusta lääkeaineesta imeytyy yli 91 %, ja abrositinibin oraalinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Suun kautta annetun abrositinibin imeytyminen on nopeaa ja plasman huippukonsentraatiot saavutetaan tunnissa. Abrositinibin vakaan tilan plasmakonsentraatio saavutetaan 48 tunnin kuluessa kerran vuorokaudessa annon jälkeen. Abrositinibin sekä C_{max} että AUC lisääntyivät suhteessa annokseen enintään 200 mg:aan asti. Abrositinibin antamisella runsasrasvaisen aterian kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta abrositinibialtistukseen (AUC suureni noin 26 % ja C_{max} suureni noin 29 %, ja T_{max} piteni kahdella tunnilla). Kliinisissä tutkimuksissa abrositinibi annettiin aterioista riippumatta (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen abrositinibin jakautumistilavuus on noin 100 litraa. Noin 64 % verenkierrossa olevasta abrositinibista, 37 % aktiivisesta metaboliitista M1 ja 29 % aktiivisesta metaboliitista M2 sitoutuvat plasman proteiineihin. Abrositinibi ja sen aktiiviset metaboliitit jakautuvat yhtäläisesti punasolujen ja plasman välille.

Biotransformaatio

Abrositinibin *in vitro* -metabolioita välittävät useat CYP-entsyymit, CYP2C19 (~53 %), CYP2C9 (~30 %), CYP3A4 (~11 %) ja CYP2B6 (~6 %). Ihmisillä suoritetuissa radioleimatussa tutkimuksessa abrositinibi oli verenkierron vallitsevin muoto, lähinnä 3 poolista monohydroksyloitunutta metaboliittia tunnistettiin seuraaviksi: M1 (3-hydroksipropyli), M2 (2-hydroksipropyli) ja M4 (pyrrolidinonipyrimidiini). Vakaassa tilassa M2 ja M4 ovat tärkeimmät metaboliitit ja M1 on vähäinen metaboliitti. Kolmesta verenkierrossa olevasta metaboliitista M1:lla ja M2:lla on samanlaiset JAK:ia estävät profiilit kuin abrositinibilla, kun taas M4 oli farmakologisesti inaktiivinen. Abrositinibin farmakologinen aktiivisuus liittyy altistumiseen sitoutumattomalle kantamolekyyliin (~60 %) sekä M1:lle (~10 %) ja M2:lle (~30 %) systeemissä verenkierrossa. Abrositinibin aktiiviseksi ainesosaksi kutsutaan seuraavien summaa: altistumiset sitoutumattomalle abrositinibille, M1:lle ja M2:lle, joista kukin ilmaistaan mooliyksikköinä ja sovitetaan suhteellisten vahvuuksien suhteen.

Yhteisvaikutustutkimuksissa BCRP:n ja OAT3:n (esim. rosuvastatiini), MATE1/2K:n (esim. metformiini), CYP3A4:n (esim. midatsolaami) ja CYP2B6:n (esim. efavirentsi) substraattien kanssa abrositinibilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta.

Eliminaatio

Abrositinibin eliminaation puoliintumisaika on noin 5 tuntia. Abrositinibi eliminoituu pääasiallisesti metabolisten puhdistumamekanismien kautta, ja alle 1 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana vaikuttavana aineena. Abrositinibin metaboliitit, M1, M2 ja M4, erittyvät pääasiallisesti virtsaan ja ovat OAT3-kuljetusproteiinin substraatteja.

Erityiset potilasryhmät

Paino, sukupuoli, genotyyppi, rotu ja ikä

Painolla, sukupuolella, CYP2C19/2C9-genotyypillä, rodulla ja iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta abrositinibialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Nuoret (≥ 12 – < 18 vuotta)

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräisissä vakaan tilan abrositinibialtistuksissa ei ollut kliinisesti merkittävää eroa normaalipainoisten nuorten ja aikuisten välillä.

Lapset (< 12 vuotta)

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla. Abrositinibin farmakokinetiikkaa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa potilailla, joilla oli vaikea (eGFR < 30 ml/min) ja keskivaikea (eGFR $30 - < 60$ ml/min) munuaisten vajaatoiminta, aktiivisen rakenneosan AUC_{inf} lisääntyi vaikeissa tapauksissa noin 191 % ja keskivaikeissa tapauksissa noin 110 %, verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (eGFR ≥ 90 ml/min) (ks. kohta 4.2). Abrositinibin farmakokinetiikkaa ei ole määritetty potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta; muilla ryhmillä havaittujen tulosten perusteella on kuitenkin odotettavissa jopa 70 %:n lisäys aktiiviselle rakenneosalle altistumiselle potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR $60 - < 90$ ml/min). Jopa 70 %:n lisäys ei ole kliinisesti merkittävä, koska abrositinibin teho ja

turvallisuus potilailla, joilla oli atooppinen ihottuma ja lievä munuaisten vajaatoiminta (n = 756) oli vertailukelpoinen yleisen populaation kanssa vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa. Yksittäisten potilaiden eGFR-arvot arvioitiin käyttämällä Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) -yhtälöä.

Abrositinibia ei ole tutkittu ESRD-potilailla, jotka saavat munuaiskorvaushoitoa (ks. kohta 4.2). Vaiheen 3 kliinisissä lääketutkimuksissa abrositinibia ei arvioitu potilailla, joilla oli atooppinen ihottuma ja joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot olivat lähtötilanteessa alle 40 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child Pugh A) sairastavien potilaiden aktiivisen rakenneosan AUC_{inf} aleni noin 4 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child Pugh B) sairastavien potilaiden aktiivisen rakenneosan AUC_{inf} suureni 15 %, verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Nämä muutokset eivät ole kliinisesti merkittäviä eikä annosta tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Kliinisissä lääketutkimuksissa abrositinibia ei tutkittu potilailla, joilla oli vaikea (Child Pugh C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), tai potilailla, joilla oli seulonnassa havaittu aktiivinen B-hepatiitti tai C-hepatiitti (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin alentuneita lymfosyyttiarvoja ja immuuni- ja hematopoieettisten järjestelmien elinten/kudosten koon pientymistä ja/tai lymfoidisia soluja. Näiden katsottiin liittyvän abrositinibin farmakologisiin ominaisuuksiin (JAK-kinaasin esto).

Toksisuustutkimuksissa rotille, joiden ikä vastasi vähintään 12-vuotiaan nuoren ihmisen ikää, annettiin enintään yhden kuukauden ajan abrositinibia. Tutkimuksissa havaittiin mikroskooppinen luudystrofia-lyödyös, jota pidettiin ohimenevänä ja korjautuvana, ja altistumismarginaalit, joissa luulöydöstä ei havaittu, olivat 5,7–6,1 kertaa ihmisen AUC suurimmalla suositellulla ihmisen annoksella (MRHD) 200 mg. Mitään luulöydöksiä ei havaittu rotilla millään annoksella 6 kuukauden pituisessa toksisuustutkimuksessa (enintään 25 kertaa ihmisen AUC MRHD-annoksella 200 mg) tai missään jaavanmakakeilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (vastaa ihmisen ikää vähintään 8 vuotta; enintään 30 kertaa ihmisen AUC MRHD-annoksella 200 mg).

Genotoksisuus

Abrositinibi ei ollut mutageeninen bakteerimutageenisuusmäärityksessä (Amesin testi). Se ei ollut aneugeeninen tai klastogeeninen rotan luuytimen *in vivo* mikrotumamäärityksen perusteella.

Karsinogeenisuus

Mitään näyttöä tuumorigeenisuudesta ei havaittu 6 kuukauden ikäisillä Tg.rasH2-hiirillä, joille annettiin abrositinibia suun kautta enintään 75 mg/kg/vrk (naarashiiret) ja 60 mg/kg/vrk (uroshiiret). Kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa naarasrotilla havaittiin enemmän hyvänlaatuisia tymoomia pienimmällä testatulla annoksella. Näin ollen LOAEL-arvo (pienin havaittavan haittavaikutuksen aiheuttava annos) asetetaan naaraille altistumisilla, jotka vastaavat arvoa 0,6 kertaa ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg. Uroksille NOAEL-arvo (suurin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia) asetettiin altistumisilla, jotka vastasivat arvoa 13 kertaa ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg. Hyvänlaatuisen tymooman merkitystä ihmisille ei tunneta.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Abrositinibilla ei ollut vaikutusta koiraiden hedelmällisyyteen tai spermatogeneesiin. Abrositinibilla oli vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen (pienempi hedelmällisyysindeksi, corpora lutea, implantaatiokohdat ja implantaation jälkeen tapahtuva alkion menetys), mutta mitään vaikutuksia

hedelmällisyyteen ei havaittu altistuksilla, jotka vastasivat arvoa 1,9 kertaa ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg. Vaikutukset korjautuivat yhden kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta.

Mitään sikiön epämuodostumia ei havaittu embryofetaalisissa kehitystutkimuksissa rotilla tai kaniineilla. Tiineillä kaniineilla suoritettua embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa vaikutuksia embryofetaaliseen eloonjäämiseen havaittiin pienimmällä testatulla annoksella, altistukset vastasivat arvoa 0,14 kertaa sitoutumaton ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg. Poikueissa havaittiin enemmän tapauksia, joissa takaraajan varpaat ja nilkkaluut ja eturaajan varpaat eivät olleet luutuneet. Näitä havaittiin altistuksilla, jotka vastasivat arvoa 0,14 kertaa sitoutumaton ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg.

Vaikka tiineillä rotilla suoritettua embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa havaittiinkin enemmän embryofetaalista letaalisuutta, mitään sellaista ei havaittu altistuksilla, jotka vastasivat arvoa 10 kertaa ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg. Sikiöillä havaittiin enemmän luustomuutoksia: lyhyet 13. kylkiluut, pienemmät ventraaliset haarakkeet, paksuuntuneet kylkiluut, ja luutumattomat jalkapöytäluidet, mutta mitään näistä ei havaittu altistuksilla, jotka vastasivat arvoa 2,3 kertaa ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg.

Tiineillä rotilla suoritettua pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa emoilla oli synnytysvaikeuksia ja synnytys kesti pitempään, poikasten painot olivat pienempiä ja postnataalin eloonjääminen oli harvinaisempaa. Mitään emoon kohdistuvaa toksisuutta tai kehitystoksisuutta ei havaittu emoilla tai poikasilla altistuksilla, jotka vastasivat arvoa 2,3 kertaa ihmisen AUC MRHD-annoksella 200 mg.

Abrositinibin anto nuorille rotille postnataalisesta päivästä 10 alkaen (vastasivat 3 kuukauden ikäistä ihmistä) johti haitallisiin mikroskooppisiin ja makroskooppisiin luulöydöksiin, joita olivat väärin kiertyneet tassut, murtumat ja/tai reisiluun pään epänormaalit tilat. Näitä havaittiin altistuksilla, jotka vastasivat arvoa $\geq 0,8$ kertaa ihmisen AUC MRHD-arvolla 200 mg. Kun abrositinibin anto nuorille rotille aloitettiin postnataalisena päivänä 21 tai sen jälkeen (vastasivat vähintään 2 vuoden ikäistä ihmistä), siihen ei liittynyt mikroskooppisia eikä makroskooppisia luulöydöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Kalsiumvetyfosfaatti vedetön (E341ii)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli (E1521)
Triasetiini (E1518)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Cibinqo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Suurihiheksinen polyeteeni (HDPE) -purkki ja polypropeenikorkki, sisältää 14 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Polyvinylideenikloridi (PVDC) -läpipainopakkaus, jossa alumiinikalvokansi, sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 14, 28 tai 91 kalvopäällysteistä tablettia.

Cibinqo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE-purkki ja polypropeenikorkki, sisältää 14 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinikalvokansi, sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 14, 28 tai 91 kalvopäällysteistä tablettia.

Cibinqo 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE-purkki ja polypropeenikorkki, sisältää 14 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinikalvokansi, sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 14, 28 tai 91 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Cibinqo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2021.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin abrositinibi tuodaan markkinoille kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja esitystavasta, mukaan lukien viestintäkanavat, materiaalin jakelutavat ja muut ohjelmaan liittyvät seikat, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tarkoituksena on lisätä tietoisuutta valmisteen turvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista, mukaan lukien: infektiot (mukaan lukien *Herpes zoster* ja vakavat ja opportunistiset infektiot), laskimotromboembolia, syöpä, merkittävä sydän- ja verisuonitapahtuma (MACE), ja kohdussa tapahtuneen altistuksen jälkeen ilmenevä embryofetaalinen toksisuus.

Kaikissa jäsenvaltioissa, joissa abrositinibi on kaupan, myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikilla odotettavissa olevilla abrositinibia määräävillä terveydenhuollon ammattilaisilla ja sitä käyttävillä potilailla/heidän huoltajillaan, on käytössään seuraava koulutuspaketti:

Lääkärin koulutusmateriaaliin on sisällyttävä:

- valmisteyhteenveto
- pakkausseloste
- lääkkeen määrääjän opas
- potilaskortti.

Lääkkeen määrääjän oppaan pitää sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Abrositinibia käsittelevä osio, jossa on kuvattu käyttöaihe ja annostus.
- Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu teksti, jossa kehoitetaan kertomaan potilaille potilaskortin tärkeydestä.
- Käyttö 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille
 - Teksti, jossa korostetaan riskejä, joita liittyy käyttöön näille potilaille ja 100 mg:n annoksen käyttö
- *Infektiot (mukaan lukien Herpes zoster ja vakavat ja opportunistiset infektiot)*
 - Tieto, että Cibinqo-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on aktiivisia, vakavia systeemisiä infektioita.
 - Tietoa infektioriskeistä Cibinqo-hoidon aikana.
 - Tarkemmat tiedot siitä, kuinka infektioriskiä voidaan pienentää erityisillä kliinisillä toimenpiteillä (mitä laboratoriokokeita on käytettävä ennen Cibinqo-valmisteen käytön aloittamista, tuberkuloosiseulonta, B-hepatiitti- ja C-hepatiittiseulonta, potilaiden immunisointi paikallisten ohjeiden mukaisesti, ja Cibinqo-valmisteen käytön tilapäinen keskeyttäminen, jos infektio ei reagoi tavanomaiseen hoitoon, kunnes infektio poistuu).
 - Tieto, että elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä on vältettävä Cibinqo-hoidon aikana tai juuri ennen sitä. On myös annettava esimerkkejä elävistä, heikennetyistä rokotteista.
 - Suositus ottaa huomioon infektioiden riskitekijät määrättäessä abrositinibia, iäkkäät ja diabetespotilaat mukaan lukien
- *Laskimotromboembolia*
 - Kuvaus laskimotromboemبولian riskeistä Cibinqo-hoidon aikana.
 - Esimerkkejä riskitekijöistä, jotka voivat nostaa potilaaseen kohdistuvia laskimotromboemبولian riskejä ja jolloin on oltava varovainen käytettäessä abrositinibia.
 - Tieto siitä, että potilaat on tutkittava säännöllisesti laskimotromboemبولian riskin muutosten arvioimiseksi.
 - Tietoa siitä, miten on toimittava, jos ilmenee kliinisiä merkkejä laskimotromboemبولiasta, mukaan lukien tieto viipymättä tehtävän arvioinnin ja Cibinqo-hoidon keskeyttämisen tarpeesta.
- *Syöpä*
 - Tieto siitä, että potilaille, joilla on tavanomaista suurempi syövän riski, abrositinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä. On myös annettava esimerkkejä potilaista, joilla riski voi olla tavanomaista suurempi.
 - Muistutus siitä, että potilaiden iho on tutkittava säännöllisesti.
- *Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat, MACE*
 - Tieto siitä, että potilaille, joilla on tavanomaista suurempi merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riski, abrositinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä. On myös annettava esimerkkejä potilaista, joilla riski voi olla tavanomaista suurempi.
 - Tieto, että lipidejä on seurattava ennen käytön aloittamista, 4 hoitoviikon jälkeen, ja sen jälkeen kliinisten suositusten mukaisesti. Lipidiarvojen hoito perustuu kliinisiin suosituksiin.
- *Embryofetaalinen toksisuus kohdussa altistumisen jälkeen*
 - Tieto siitä, että Cibinqo-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoa tai tietoja on vähän.

- Tarkemmat tiedot siitä, miten altistusriskiä pienennetään raskauden aikana naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seuraavan perusteella: Cibinqo on vasta-aiheinen raskauden aikana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä sekä hoidon aikana että yhden kuukauden ajan suun kautta tapahtuvan Cibinqo-valmisteen annon jälkeen, ja potilaita on kehoitettava kertomaan terveydenhuollon ammattilaiselle välittömästi, jos he epäilevät olevansa raskaana tai jos raskaus varmistetaan.

Potilastiedotuspakkauksen pitää sisältää seuraavat:

- pakkausseloste
- potilaskortti.
- **Potilaskortin** pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:
 - Cibinqo-valmisteen määräjän yhteystiedot.
 - Kehotus, että potilaan on pidettävä potilaskorttia aina mukanaan ja näytettävä se häntä hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle (eli muille terveydenhuollon ammattilaisille kuin Cibinqo-valmisteen määränneille lääkäreille, ensiapuklinikan terveydenhuollon ammattilaisille jne.).
 - Cibinqo-valmisteen kuvaus (l. mitä Cibinqo on ja mihin sitä käytetään)
 - Infektioiden riski:
 - Kuvaus infektion merkeistä/oireista, joista potilaan pitää olla tietoinen, jotta hän voi kääntyä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen:
 - Teksti, jossa kerrotaan potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille eläviin rokotteisiin liittyvistä riskeistä, kun niitä annetaan juuri ennen Cibinqo-hoitoa ja Cibinqo-hoidon aikana, ja jossa on esimerkkejä elävistä rokotteista.
 - Laskimoissa tai keuhkoissa ilmenevien veritulppien riski:
 - Kuvaus laskimoissa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoembolia) ilmenevien veritulppien merkeistä/oireista, joista potilaan pitää olla tietoinen, jotta hän voi kääntyä välittömästi terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.
 - Sydänsairauden riski:
 - Kuvaus sydänsairauden merkeistä/oireista, joista potilaan pitää olla tietoinen, jotta hän voi kääntyä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.
 - Muistutus syövän riskistä. Ihosyövän osalta muistutus siitä, että potilaan pitää kertoa lääkärille, jos hän huomaa ihomuutoksia.
 - Tiettyjen riskien kuvaus, jotta potilas ja häntä hoitavat terveydenhuollon ammattilaiset voivat olla tietoisia niistä, kuten:
 - tarve seurata potilasta laboratoriokokein, mukaan lukien korkea kolesteroli
 - ehkäisyyn käyttöä koskeva muistutus, että Cibinqo on vasta-aiheinen raskauden aikana, ja että potilaan pitää ilmoittaa terveydenhuollon ammattilaiselle, jos hän tulee raskaaksi Cibinqo-valmisteen käytön aikana.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KARTONKIKOTELO LÄPIPAINOPAKKAUSTA JA PURKKIA VARTEN, ETIKETTI
50 MG**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cibinco 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
abrositinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg abrositinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Läpipainopakkauksen sisältävä kartonkikotelo

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

91 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki

14 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Älä jaa, murskaa tai pureskele.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Läpipainopakkauksen sisältävä kartonkikotelo
EU/1/21/1593/003 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/004 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/005 91 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki
EU/1/21/1593/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/002 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cibinqo 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET 50 MG:N TABLETEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cibinco 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
abrositinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ma, ti, ke, to, pe, la, su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KARTONKIKOTELO LÄPIPAINOPAKKAUSTA JA PURKKIA VARTEN, ETIKETTI
100 MG**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cibinqo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
abrositinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg abrositinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Läpipainopakauksen sisältävä kartonkikotelo

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

91 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki

14 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Älä jaa, murskaa tai pureskele.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Läpipainopakkauksen sisältävä kartonkikotelo
EU/1/21/1593/008 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/009 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/010 91 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki
EU/1/21/1593/006 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/007 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cibinqo 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET 100 MG:N TABLETEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cibinqo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
abrositinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ma, ti, ke, to, pe, la, su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO LÄPIPAINOPAKKAUSTA JA PURKKIA VARTEN, ETIKETTI
200 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cibinqo 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
abrositinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg abrositinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Läpipainopakkauksen sisältävä kartonkikotelo

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

91 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki

14 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Älä jaa, murskaa tai pureskele.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Läpipainopakkauksen sisältävä kartonkikotelo
EU/1/21/1593/013 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/014 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/015 91 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki
EU/1/21/1593/011 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/21/1593/012 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cibinqo 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET 200 MG:N TABLETEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cibinco 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
abrositinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ma, ti, ke, to, pe, la, su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cibinqo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cibinqo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cibinqo 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

abrositinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Se sisältää tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen. Pidä potilaskortti mukana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cibinqo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cibinqo-valmistetta
3. Miten Cibinqo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cibinqo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cibinqo on ja mihin sitä käytetään

Cibinqo-valmisteen vaikuttava aine on abrositinibi. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä Janus-kinaasin estäjät, jotka auttavat vähentämään tulehdusta. Se toimii alentamalla kehon entsyymien nimeltä ”Janus-kinaasi” aktiivisuutta. Janus-kinaasi on osallisena tulehduksessa.

Cibinqo-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia ja vähintään 12-vuotiaita nuoria, joilla on keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, joka tunnetaan myös nimellä atooppinen ekseema. Koska Cibinqo-valmiste alentaa Janus-kinaasi-entsyymien aktiivisuutta, se lievittää kutinaa ja ihotulehdusta. Tämä puolestaan voi lievittää unen häiriintymistä ja muita atooppisen ihottuman seurauksia, kuten ahdistuneisuutta tai masennusta, ja parantaa yleistä elämänlaatua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cibinqo-valmistetta

Älä ota Cibinqo-valmistetta

- jos olet allerginen abrositinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan vakava infektio, kuten tuberkuloosi
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksasairaus
- jos olet raskaana tai imetät (katso kohta Raskaus, ehkäisy, imetys ja hedelmällisyys).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Cibinqo-hoitoa ja sen aikana, jos:

- sinulla on infektio tai jos saat usein infektiota. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee oireina esimerkiksi kuumetta, haavoja, tavallista voimakkaampaa väsymystä tai hampasmaivoja, sillä ne voivat olla merkkejä infektiosta. Cibinqo saattaa heikentää elimistösi kykyä torjua infektiota ja pahentaa sinulla jo olevia infektiota, tai lisätä uuden infektion todennäköisyyttä. Jos sinulla on diabetes tai olet 65-vuotias tai sitä vanhempi, sinulla voi olla tavanomaista suurempi mahdollisuus saada infektiota.
- sairastat tuberkuloosia tai olet sairastanut tuberkuloosin tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä. Lääkäri tekee sinulle tuberkuloositestin ennen Cibinqo-hoidon aloittamista ja saattaa tehdä testin uudelleen hoidon aikana.
- sinulla on joskus ollut herpesinfektio (vyöruusu). Cibinqo voi aktivoida sen. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee kivulias, rakkulainen ihottuma, koska tämä voi olla merkki vyöruususta.
- sinulla on joskus ollut B- tai C-hepatiitti.
- olet saanut hiljattain rokotteiden tai suunnitellut rokotteiden ottamista (immunisaatiota). Cibinqo-valmisteen käytön aikana ei suositella tiettyjen rokotteiden (eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) käyttöä.
- sinulla on aiemmin ollut veritulppia sääriesi laskimoissa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoembolia) tai jos näiden tilojen kehittymisen riski on sinulla tavanomaista suurempi (esimerkiksi jos olet hiljattain ollut isossa leikkauksessa, jos käytät hormonaalista ehkäisyä / hormonaalista korvaushoitoa tai jos sinulla tai lähisukulaisellasi on todettu veren hyytymishäiriö). Lääkäri keskustele kanssasi siitä, sopiiko Cibinqo sinulle. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee äkillisesti hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia, rintakipua tai yläselän kipua, turvotusta sääressä tai käsivarressa, kipua tai arkuutta sääressä taikka punoitusta tai värinmuutoksia sääressä tai käsivarressa, koska nämä voivat olla merkkejä veritulpista laskimoissa.
- sinulla on tai on aiemmin ollut sydänvaivoja, sillä tässä tapauksessa lääkäri keskustele kanssasi siitä, sopiiko Cibinqo sinulle.
- sinulla on tai on aiemmin ollut syöpä taikka jos tupakoit tai olet aiemmin tupakoinut, sillä tässä tapauksessa lääkäri keskustele kanssasi siitä, sopiiko Cibinqo sinulle.
- Cibinqo-valmistetta käytävillä potilailla on todettu ei-melanoottista ihosyöpää. Lääkäri voi suositella sinulle ihon tutkimista säännöllisesti Cibinqo-hoidon aikana. Jos uusia ihomuutoksia ilmenee hoidon aikana tai sen jälkeen tai jos nykyisten ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro siitä lääkärille.

Muut seurantakokeet

Lääkäri määrää sinulle verikokeita ennen Cibinqo-hoidon aloittamista ja sen aikana, ja voi tarvittaessa muuttaa hoitoasi.

Lapset

Tätä lääkettä ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille, koska Cibinqo-valmisteen turvallisuutta ja hyötyä ei ole vielä varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Cibinqo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Cibinqo-valmisteen ottamista erityisesti, jos otat joitakin lääkkeitä seuraavien hoitoon:

- sieni-infektiot (kuten flukonatsoli), masennus (kuten fluoksetiini tai fluvoksamiini), aivohalvaus (kuten tiklopidiini), koska ne voivat lisätä Cibinqo-valmisteen haittavaikutuksia.
- refluksitauti eli mahan sisällön nousu ruokatorveen (kuten antasidit, famotidiini tai omepratsoli), koska ne voivat vähentää Cibinqo-valmisteen määrää veressäsi.
- masennus (kuten sitalopraami, klobatsaami tai essitalopraami), koska Cibinqo voi voimistaa niiden vaikutuksia.
- tyypin I neurofibromatoosi (kuten selumetinibi), koska Cibinqo voi voimistaa sen vaikutuksia.

- sydämen vajaatoiminta (kuten digoksiini) tai aivohalvaus (kuten dabigatraani), koska Cibirgo voi voimistaa niiden vaikutuksia.
- kouristuskohaukset (kuten S-mefenytoiini), koska Cibirgo voi voimistaa sen vaikutuksia.
- aivohalvaus (kuten klopidooreli), koska Cibirgo voi heikentää sen vaikutuksia.
- astma, nivelreuma tai atooppinen ihottuma (kuten kohdennetut biologiset vasta-ainehoidot, lääkkeet, jotka ohjaavat kehon immuunivastetta, kuten siklosporiini, muut Janus-kinaasin estäjät, kuten barisitinibi, upadasitinibi), koska ne voivat lisätä riskiä saada haittavaikutuksia.

Lääkäri voi käskää sinua välttämään Cibirgo-valmisteen käyttöä tai lopettamaan sen käytön, jos otat joitakin lääkkeitä seuraavien hoitoon:

- tuberkuloosi (kuten rifampisiini), kouristukset tai kouristuskohaukset (kuten fenytoiini), eturauhassyöpä (kuten apalutamidi, entsalutamidi), tai HIV-infektio (kuten efavirensi), koska nämä voivat heikentää Cibirgo-valmisteen vaikutusta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai et ole siitä varma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat Cibirgo-valmistetta.

Raskaus, ehkäisy, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ehkäisy naisilla

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Cibirgo-hoidon aikana ja ainakin yhden kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen saamisen jälkeen. Lääkäri voi kertoa sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Raskaus

Älä käytä Cibirgo-valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, koska se voi vahingoittaa sikiötä. Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi tai epäilet tulles raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Älä käytä Cibirgo-valmistetta imetyksen aikana, koska ei tiedetä, erittyykö tämä lääke ihmisen rintamaitoon ja vaikuttaako se vauvaan. Sinun ja lääkärin on päätettävä, imetätkö vai käytätkö tätä lääkettä.

Hedelmällisyys

Cibirgo saattaa tilapäisesti heikentää hedelmällisyyttä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Tämä vaikutus häviää hoidon loppumisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cibirgo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Cibirgo sisältää laktoosimonohydraattia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Iäkkäät

65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla voi olla tavanomaista suurempi riski saada infektioita, sydänkohtaus ja tiettyntyyppisiä syöpiä. Lääkäri voi päättää, että Cibirgo ei sovi sinulle.

3. Miten Cibinqo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma.

Cibinqo on suun kautta otettava tabletti. Sitä voidaan käyttää iholle levitettävien muiden ihottumalääkkeiden kanssa tai sitä voidaan käyttää yksinään.

Suosittelava aloitusannos aikuisille ja vähintään 59 kg painaville nuorille (12–17-vuotiaille) on 100 mg tai 200 mg kerran vuorokaudessa lääkärin määräyksen mukaan. Lääkäri voi suurentaa tai pienentää annostasi sen mukaan, miten hyvin lääke tehoaa.

Joidenkin potilaiden aloitusannoksen on tarpeen olla pienempi, joten lääkäri voi antaa sinulle 100 mg kerran vuorokaudessa, jos

- olet 65-vuotias tai sitä vanhempi
- sinulla on ollut tiettyjä sairauksia tai sinulla on tietty sairaus
- olet 25–58 kg painava nuori (12–17-vuotias).

Jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita munuaisvaivoja tai jos sinulle on määrätty tiettyjä muita lääkkeitä, aloitusannos voi olla joko 50 mg tai 100 mg kerran vuorokaudessa. Aloitusannoksesi perustuu tarpeeseen ja aiempiin tai nykyisiin sairauksiin, joten ota tätä lääkettä aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Hoidon aloittamisen jälkeen lääkäri voi säätää annosta sen mukaan, miten hyvin lääke toimii ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella. Jos lääke toimii hyvin, annosta voidaan pienentää. Hoito voidaan myös lopettaa tilapäisesti tai pysyvästi, jos verikokeissa ilmenee valkosolujen tai verihiutaleiden määrän vähenemistä.

Jos olet ottanut Cibinqo-valmistetta 24 viikon ajan eikä tilasi ole parantunut, lääkäri voi päättää lopettaa hoidon pysyvästi.

Tabletti on nieltävä kokonaisena veden kanssa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia ennen sen nielemistä, koska se voi muuttaa sitä, kuinka paljon lääkettä pääsee elimistöösi.

Voit ottaa tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos tunnet pahoinvointia tämän lääkkeen ottamisen yhteydessä, sen ottamisesta ruokailun yhteydessä voi olla apua. Lääke kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä, jotta sen ottaminen on helpompi muistaa.

Jos otat enemmän Cibinqo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Cibinqo-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin. Sinulle voi tulla joitakin kohdassa 4 kuvattuja haittavaikutuksia.

Jos unohdat ottaa Cibinqo-valmisteen

- Jos annos jää väliin, ota se heti kun muistat, paitsi jos seuraava annos on otettava alle 12 tunnin kuluttua.
- Jos seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia, ohita unohtunut annos ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Cibinqo-valmisteen oton

Älä lopeta Cibinqo-valmisteen käyttämistä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille ja mene heti lääkäriin, jos sinulla on mitään merkkejä seuraavista:

- vyöruusu (*Herpes zoster*), kivulias ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja kuumetta
- keuhkoissa, sääriissä tai lantiossa veritulppia, joihin liittyy seuraavia oireita: kivulias, turvonnut sääri, rintakipu tai hengenahdistus

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- pahoinvointi

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- Huuliherpes ja muut *Herpes simplex* -infektiotyypit
- Oksentelu
- Mahakipu
- Päänsärky
- Heitehuimaus
- Akne
- Kreatiinikinaasi-nimisen entsyymin määrän lisääntyminen, tämä todetaan verikokeella

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- alentunut verihiutaleiden määrä, joka näkyy verikokeessa
- alentunut valkosolujen määrä, joka näkyy verikokeessa
- Korkea veren rasvapitoisuus (kolesteroli), joka näkyy verikokeessa (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cibinqo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa, purkissa ja läpipainopakkauksen foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cibinqo sisältää

- Vaikuttava aine on abrositinibi.
Yksi 50 mg tabletti sisältää 50 mg abrositinibia.
Yksi 100 mg tabletti sisältää 100 mg abrositinibia.
Yksi 200 mg tabletti sisältää 200 mg abrositinibia.
- Muut aineet ovat:
Tablettiydin: mikrokiteinen selluloosa (E460i), vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341ii), natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti (E470b).
Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, makrogoli (E1521), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172) (katso kohta 2 Cibinqo sisältää laktoosia ja natriumia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cibinqo 50 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, noin 11 mm pitkiä ja 5 mm leveitä soikionmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on ”PFE” ja vastakkaisella puolella ”ABR 50”.

Cibinqo 100 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, halkaisijaltaan noin 9 mm pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on ”PFE” ja vastakkaisella puolella ”ABR 100”.

Cibinqo 200 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, noin 18 mm pitkiä ja 8 mm leveitä soikionmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on ”PFE” ja vastakkaisella puolella ”ABR 200”.

50 mg, 100 mg ja 200 mg tabletit ovat polyvinylideenikloridista (PVDC) valmistetuissa läpipainopakkausissa, jotka on suljettu alumiinikalvolla, tai suurtiheyspolyeteenista (HDPE) valmistetuissa purkeissa, joissa on polypropeenisolj. Yksi läpipainopakkaus sisältää 14, 28 tai 91 tablettia. Yksi purkki sisältää 14 tai 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>