

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės
Cibinqo 100 mg plėvele dengtos tabletės
Cibinqo 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg abrocitinibo (*abrocitinibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,37 mg laktozės monohidrato.

Cibinqo 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg abrocitinibo (*abrocitinibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,73 mg laktozės monohidrato.

Cibinqo 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg abrocitinibo (*abrocitinibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5,46 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, maždaug 11 mm ilgio ir 5 mm pločio ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „PFE“, o kitoje – „ABR 50“.

Cibinqo 100 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, maždaug 9 mm skersmens apvali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „PFE“, o kitoje – „ABR 100“.

Cibinqo 200 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, maždaug 18 mm ilgio ir 8 mm pločio ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „PFE“, o kitoje – „ABR 200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cibinqo skirtas vidutinio sunkumo arba sunkiam atopiniam dermatitui gydyti suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kuriems tinka sisteminis gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi sveikatos priežiūros specialistas, turintis atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 100 mg arba 200 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į konkretaus paciento savybes:

- Pradinė 100 mg vieną kartą per parą dozė rekomenduojama pacientams, kuriems yra padidėjusi venų tromboembolijos (VTE), didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių (DNKV) reiškinių ir piktybinių ligų rizika (žr. 4.4 skyrių). Jeigu pacientui nėra pakankamo atsako į 100 mg vieną kartą per parą dozę, ją galima padidinti iki 200 mg vieną kartą per parą.
- 200 mg vieną kartą per parą dozė gali būti tinkama pacientams, kuriems nėra padidėjusi VTE, DNKV reiškinių ir sunkios piktybinės ligos rizika arba pacientams, kuriems nėra pakankamo atsako į 100 mg vieną kartą per parą dozę. Suvaldžius ligą, dozę reikia sumažinti iki 100 mg vieną kartą per parą. Jeigu sumažinus dozę nepavyksta suvaldyti ligos, galima apsvarstyti galimybę vėl skirti 200 mg vieną kartą per parą. Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), sveriantiems nuo 25 kg iki < 59 kg, rekomenduojama pradinė 100 mg dozė vieną kartą per parą. Jei pacientas nepakankamai reaguoja į 100 mg vieną kartą per parą dozę, ją galima padidinti iki 200 mg vieną kartą per parą. Paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 59 kg, pradinė dozė gali būti 100 mg arba 200 mg vieną kartą per parą.

Palaikomajam gydymui reikia skirti mažiausią veiksmingą dozę.

Pacientams, kuriems po 24 savaičių nestebima gydymo naudos, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą.

Cibinqo galima vartoti kartu su lokaliai vartojamais vaistiniais preparatais, skirtais atopiniam dermatitui gydyti, arba be jų.

1 lentelė. Laboratoriniai parametrai ir stebėjimo gairės

Laboratoriniai parametrai	Stebėjimo gairės	Veiksmas
Bendras kraujo ląstelių tyrimas, įskaitant trombocitų skaičių, absoliutų limfocitų skaičių (ALS), absoliutų neutrofilų skaičių (ANS) ir hemoglobina (Hb)	Prieš pradėdant gydymą, 4 savaitės po pradžios ir paskui pagal įprastinį paciento būklės valdymo planą.	Trombocitai: jeigu kraujo plokštelių skaičius $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ – gydymą nutraukti.
		ALS: jeigu $\text{ALS} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ – gydymą sustabdyti ir jį galima vėl pradėti, kai ALS pakyla virš šios vertės. Jeigu vertė neatsistato – gydymą nutraukti.
		ANS: jeigu $\text{ANS} < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ – gydymą sustabdyti ir jį galima vėl pradėti, kai ANS pakyla virš šios vertės.
		Hb: jeigu $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ – gydymą sustabdyti ir jį galima vėl pradėti, kai Hb pakyla virš šios vertės.
Lipidų parametrai	Prieš pradėdant gydymą, 4 savaitės po pradžios ir paskui atsižvelgiant į paciento širdies ir kraujagyslių ligos riziką bei klinikines hiperlipidemijos gaires.	Pacientus reikia stebėti pagal klinikines hiperlipidemijos gaires.

Gydymo pradžia

Negalima pradėti gydymo pacientams, kurių trombocitų skaičius $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, absoliutus limfocitų skaičius (ALS) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ arba pacientams, kurių hemoglobino vertė $< 10 \text{ g/dl}$ (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo nutraukimas

Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, sepsis arba oportunistinė infekcija, reikia apsvarstyti dozės sustabdymo galimybę, kol infekcija taps suvaldyta (žr. 4.4 skyrių).

Norint suvaldyti laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius, gali reikėti sustabdyti dozavimą, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Praleistos dozės

Reikia patarti pacientams praleistą dozę suvartoti kaip įmanoma greičiau, nebent iki kitos dozės liko mažiau kaip 12 valandų. Tokiu atveju pamirštos dozės vartoti nereikia. Paskui reikia tęsti gydymą pagal įprastą grafiką.

Sąveika

Jeigu pacientai vartoja dvejopą (stiprių CYP2C19 ir vidutinio stiprumo CYP2C9) inhibitorių arba vien stiprių CYP2C19 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, flukonazolo, fluoksetino ir tiklopidino), rekomenduojamą dozę reikia sumažinti perpus iki 100 mg arba 50 mg vieną kartą per parą (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP2C19 / CYP2C9 fermentų induktoriais (pvz., rifampicinu, apalutamidu, efavirenzu, enzalutamidu, fenitoinu) (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, vartojantiems rūgštingumą mažinančius vaistinius preparatus (pvz., antacidinius vaistinius preparatus, protonų siurblio inhibitorius ir H2 receptorių antagonistus), reikia apsvarstyti dėl 200 mg abrocitinibo dozės skyrimo vieną kartą per parą (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingosios populiacijos

Inkstų funkcijos pažeidimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista lengvai (t. y. apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) svyruoja nuo 60 iki <90 ml/min), dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista vidutiniškai (aGFG nuo 30 iki <60 ml/min), rekomenduojamą abrocitinibo dozę reikia sumažinti perpus iki 100 mg arba 50 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista stipriai (aGFG < 30 ml/min), rekomenduojama pradinė dozė yra 50 mg vieną kartą per parą. Maksimali paros dozė yra 100 mg (žr. 5.2 skyrių).

Abrocitinibas netirtas su pacientais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), arba pacientais, kuriems taikoma pakeičiamasis inkstų gydymas.

Kepenų funkcijos pažeidimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista lengvai (A klasės pagal Čaildo-Pju [*Child-Pugh*] skalę) arba vidutiniškai (B pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. Abrocitinibo draudžiama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista stipriai (C pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama dozė yra 100 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Cibinco saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu arba be jo, maždaug tuo pačiu paros laiku.

Pacientams, kurie patiria pykinimą, tablečių vartojant su maistu pykinimas gali susilpnėti.

Tabletes reikia nuryti sveikas užsigeriant vandeniu; jų negalima dalyti, smulkinti arba kramtyti, nes tokie metodai klinikiniuose tyrimuose netirti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvios sunkios sisteminės infekcijos, įskaitant tuberkuliozę (TB) (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos pažeidimas (žr. 4.2 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tik nesant tinkamų gydymo alternatyvų abrocitinibą galima skirti šiems pacientams:

-65 metų ir vyresniems;

-pacientams, kurie turi aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kitų kardiovaskulinių rizikos veiksnių (pvz., pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai);

-pacientams, kurie turi piktybinės ligos išsivystymo rizikos veiksnių (pvz., šiuo metu sergantiems arba anksčiau sirgusiems piktybine liga).

Infekcijos / sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, pasireiškusias pacientams, vartojantiems abrocitinibo.

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pranešta apie šias sunkias infekcijas: paprastąją pūslelinę (*herpes simplex*), juostinę pūslelinę (*herpes zoster*) ir pneumoniją (žr. 4.8 skyrių).

Senyviems ir diabetu sergantiems pacientams paprastai infekcijų pasireiškia dažniau, todėl senyvus ir diabetu sergančius pacientus reikia gydyti atsargiai. 65 metų ir vyresniems pacientams abrocitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyvia, sunkia sisteminė infekcine liga (žr. 4.3 skyrių).

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradedant skirti abrocitinibo pacientams:

- sergantiems lėtine arba pasikartojančia infekcine liga;
- turėjusiems kontaktą su TB;
- anksčiau sirgusiems sunkia arba oportunistine infekcine liga;
- gyvenusiems endeminėse TB arba mikozės srityse arba keliavusiems jomis;
- turintiems gretutinių ligų, dėl kurių gali būti padidėjęs jų imlumas infekcijoms.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto infekcijų požymių ir simptomų gydymo abrocitinibu metu ir po to. Jeigu gydomam pacientui išsivysto nauja infekcija, jam reikia nedelsiant atlikti išsamius diagnostikos tyrimus ir pradėti tinkamą antimikrobinį gydymą. Pacientą reikia atidžiai stebėti ir laikinai nutraukti gydymą, jeigu pacientas nereaguoja į standartinį gydymą.

Tuberkuliozė

Abrocitinibo klinikiniuose tyrimuose nustatyta tuberkuliozės atvejų. Prieš pradedant gydymą pacientams turi būti patikrintas dėl TB ir apsvarstyti galimybę kasmet tirti pacientus srityse, kuriose kyla didelis endeminės TB pavojus. Abrocitinibo negalima duoti pacientams, sergantiems aktyvios formos TB (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems nustatyta naujai latentinės TB diagnozė arba kurie serga anksčiau negydyta latentine TB, prieš gydymo pradžią turi būti pradėtas prevencinis gydymas nuo latentinės TB.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Gauta pranešimų apie kartotinį virusų, įskaitant pūslelinės (*herpes*) virusus, suaktyvėjimą (pvz., juostinės pūslelinės, paprastosios pūslelinės) klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių). Juostinės pūslelinės infekcijos dažniau pasireiškė 200 mg dozę vartojusiems pacientams, 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, anksčiau juostine pūsleline sirgusiems, pacientams, kurių ALS prieš infekcijos pasireiškimą buvo $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, ir pacientams, kurie pradinio vertinimo metu sirgo sunkiu atopiniu dermatitu (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientui išsivysto juostinė pūslelinė, reikia apsvarstyti laikinai nutraukti gydymą, kol epizodas praeis.

Prieš pradedant gydymą ir jo metu turi būti atliekamas pirminis patikrinimas dėl virusinio hepatito pagal klinikinį protokolą. Pacientai, kuriems nustatyta aktyvios formos hepatito B arba hepatito C infekcijos požymių (teigiamas hepatito C PGR tyrimas), į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems nustatytas neigiamas hepatito B paviršiaus antigeno rezultatas, teigiamas hepatito B šerdies antikūnų rezultatas ir teigiamas hepatito B paviršiaus antikūnų rezultatas, atliktas hepatito B viruso (HBV) DNR tyrimas. Pacientai, kuriems HBV DNR rasta daugiau nei

apatinė nustatomo kiekio riba (angl. *Lower Limit of Quantification*, LLQ), į tyrimus nebuvo įtraukti. Pacientai, kurių HBV DNR tyrimas buvo neigiamas arba kuriems nustatytas mažesnis nei LLQ rezultatas, galėjo pradėti gydymą; tokie pacientai stebėti atliekant HBV DNR tyrimus. Aptikus HBV DNR reikia pasitarti su kepenų specialistu.

Skiepijimas

Duomenų apie pacientų, vartojančių abrocitinibo, atsaką į skiepus nėra. Gydomo metu arba prieš pat pradedant gydymą reikia vengti vartoti gyvąsias susilpnintas vakcinas. Prieš pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, visus pacientus patartina paskiepyti pagal galiojančią rekomenduojamų skiepų planą, įskaitant profilaktinį juostinės pūslelinės skiepijimą.

Venų tromboembolija (VTE)

Gauta pranešimų apie abrocitinibo vartojusiems pacientams pasireiškusius giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Atliekant didelės apimties, atsitiktinių imčių, veikliąja medžiaga kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą su 50 metų ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą stebėtas didesnis nuo dozės priklausomas sergamumas VTE (įskaitant giliųjų venų trombozę [GVT] ir plaučių emboliją [PE]), palyginti su TNF inhibitoriais.

Sergamumas VTE buvo didesnis 200 mg abrocitinibo grupėje, palyginti su 100 mg abrocitinibo grupe.

Pacientams, kuriems nustatyta kardiovaskulinės ar piktybinės ligos rizikos veiksniai (dar žr. „Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai (DNKV) reiškiniai“ ir „Piktybinės ligos“ 4.4 skyriuje), abrocitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Pacientams, kuriems nustatyta VTE rizikos veiksniai, nesusijusių su kardiovaskulinės arba piktybinės ligos rizikos veiksniais, abrocitinibą reikia skirti atsargiai. VTE rizikos veiksniais, nesusijusiais su kardiovaskulinės arba piktybinės ligos rizikos veiksniais, laikoma: anksčiau patirta VTE; pacientai, kuriems atliekama didelės apimties chirurginė operacija; imobilizacija; sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas arba pakeičiamoji hormonų terapija; paveldėtas krešumo sutrikimas.

Pacientų, gydomų abrocitinibu, būklė turi būti periodiškai vertinama iš naujo, siekiant nustatyti VTE rizikos pokyčius.

Atsiradus VTE požymių ir simptomų, pacientų būklę reikia skubiai įvertinti ir nutraukti gydymą abrocitinibu pacientams, kuriems įtariama VTE, neatsižvelgiant į dozę.

Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai (DNKV) reiškiniai

Abrocitinibą vartojantiems pacientams registruota DNKV reiškiniai.

Atliekant didelės apimties, atsitiktinių imčių, veikliąja medžiaga kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą su 50 metų ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą stebėtas didesnis didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių (DNKV) reiškinų, apibūdintų kaip kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ir nemirtinas insultas, dažnis, palyginti su TNF inhibitoriais.

Todėl pacientams, kurių amžius 65 metai ir daugiau, pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, kurie turi aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kitų kardiovaskulinės rizikos veiksnų, abrocitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Piktybinės ligos (išskyrus nemelanominį odos vėžį [NMOV])

JAK inhibitorius, įskaitant abrocitinibą, vartojantiems pacientams registruota limfoma ir kitų piktybinių ligų.

Atliekant didelės apimties, atsitiktinių imčių, veikliąją medžiagą kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą su 50 metų ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą stebėtas didesnis sergamumas piktybinėmis ligomis, ypač plaučių vėžiu, limfoma ir nemelanominiu odos vėžiu [NMOV]), palyginti su TNF inhibitoriais.

Sergamumas piktybinėmis ligomis (išskyrus nemelanominį odos vėžį [NMOV]) buvo didesnis 200 mg abrocitinibo grupėje, palyginti su 100 mg abrocitinibo grupe.

Pacientams, kurių amžius 65 metai ir daugiau, pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai arba kurie turi kitų piktybinės ligos rizikos veiksnių (pvz., serga arba anksčiau sirgo piktybine liga), abrocitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Nemelanominis odos vėžys

Pranešta apie abrocitinibu gydytiems pacientams išsivysčiusį NMOV. Visiems pacientams, ypač tiems, kuriems odos vėžio rizika yra padidėjusi, rekomenduojama periodiškai tirti odą.

Hematologinės patologijos

Klinikinių tyrimų metu mažiau kaip 0,5 % pacientų nustatyta patvirtintų $ALS < 0,5 \times 10^3/mm^3$ ir trombocitų skaičiaus $< 50 \times 10^3/mm^3$ atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydymo abrocitinibu negalima pradėti pacientams, kurių trombocitų skaičius $< 150 \times 10^3/mm^3$, $ALS < 0,5 \times 10^3/mm^3$, $ANS < 1,2 \times 10^3/mm^3$, arba kurių hemoglobino vertė $< 10 \text{ g/dl}$ (žr. 4.2 skyrių). Bendro kraujo tyrimo parametrai turi būti tikrinami praėjus 4 savaitėms po gydymo pradžios ir paskui pagal įprastinį paciento būklės valdymo planą (žr. 1 lentelę).

Lipidai

Gauta pranešimų, kad pacientams, vartojusiems abrocitinibo, pasireiškė nuo dozės priklausomas lipidų parametru kraujyje padidėjimas, palyginti su placebo (žr. 4.8 skyrių). Maždaug po 4 savaičių nuo gydymo pradžios ir paskui atsižvelgiant į paciento širdies ir kraujagyslių ligos riziką reikia atlikti tyrimus lipidų parametrams įvertinti (žr. 1 lentelę). Šių lipidų parametru padidėjimo poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumui nuo jų nenustatyti. Pacientai, kuriems nustatyti patologiškai lipidų parametrai, turi būti toliau stebimi ir jų būklė valdoma pagal klinikinę gaires, nes žinoma, kad hiperlipidemija susijusi su širdies ir kraujagyslių ligų rizika.

Senyvi žmonės

Saugumo duomenys, stebėti senyviems pacientams, buvo panašūs, kaip kitos suaugusiųjų populiacijos, išskyrus šiuos aspektus: didesnė 65 metų amžiaus arba vyresnių pacientų proporcinė dalis nutraukė dalyvavimą klinikiniuose tyrimuose ir jie buvo imlesni sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms nei jaunesni pacientai; 65 metų amžiaus arba vyresni pacientai buvo labiau linkę į trombocitų ir ALS verčių sumažėjimą; juostinė pūslelinė 65 metų amžiaus arba vyresniems pacientams pasireiškė dažniau nei jaunesniems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Duomenys apie vyresnius kaip 75 metų amžiaus pacientus riboti.

Skirimas 65 metų ir vyresniems asmenims

Atsižvelgiant į padidėjusią DNKV reiškinių, piktybinių ligų, pavojingų infekcijų, mirštamumo dėl visų priežasčių riziką 65 metų ir vyresniems pacientams, nustatytą didelės apimties atsitiktinių imčių

tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu, abrocitinibą tokiems pacientams galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Imuniteto slopinimo būklės arba vaistiniai preparatai

Pacientai, kuriems yra imunodeficitinių sutrikimų arba pirmojo laipsnio giminaičių, kuriems yra paveldėtas imuniteto nepakankamumas, klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo, todėl informacijos apie šiuos pacientus nėra.

Deriniai su biologiniais imunomoduliatoriais, stipriais imunosupresantais (kaip ciklosporinu) arba kitais Janus kinazės (JAK) inhibitoriais netirti. Jų kartu su abrocitinibu vartoti nerekomenduojama, nes negalima atmesti suminio imunosupresinio poveikio galimybės.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė monohidratas

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis abrocitinibo farmakokinetikai

Daugiausiai abrocitinibo metabolizuoja fermentai CYP2C19 ir CYP2C9, mažiau – fermentai CYP3A4 ir CYP2B6, o jo veiklieji metabolitai išskiriami per inkstus ir yra organinių anijonų nešiklio 3 (angl. OAT3) substratai. Todėl abrocitinibo ir (arba) jo veikliųjų metabolitų ekspozicijai gali daryti įtaką vaistiniai preparatai, slopinantys arba sužadinantys šiuos fermentus ir nešiklį. Kaip koreguoti dozę, nurodyta 4.2 skyriuje.

Skirimas kartu su CYP2C19 / CYP2C9 inhibitoriais

100 mg abrocitinibo skyrus kartu su fluvoksaminu (stipriu CYP2C19 ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi) arba flukonazolu (stipriu CYP2C19 ir vidutinio stiprumo CYP2C9 bei CYP3A inhibitoriumi), abrocitinibo aktyviosios dalies (žr. 5.2 skyrių) ekspozicijos apimtis padidėjo atitinkamai 91 % ir 155 %, palyginti su vieno vaistinio preparato vartojimu (žr. 4.2 skyrių).

Skirimas kartu su CYP2C19 / CYP2C9 induktoriais

200 mg abrocitinibo skyrus po kartotinių rifampicino (stipraus CYP fermentų induktoriaus) dozių, abrocitinibo aktyviosios dalies ekspozicijos laipsnis sumažėjo maždaug 56 % (žr. 4.2 skyrių).

Skirimas kartu su OAT3 inhibitoriais

200 mg abrocitinibo skyrus kartu su probenecidu (OAT3 inhibitoriumi), abrocitinibo aktyviosios dalies ekspozicijos laipsnis padidėjo maždaug 66 %. Tai neturi klinikinės reikšmės, todėl dozės koreguoti nereikia.

Skirimas kartu su skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais

200 mg abrocitinibo skyrus kartu su 40 mg famotidino, kuris yra H₂ receptorių antagonistas, abrocitinibo aktyviosios dalies ekspozicijos laipsnis sumažėjo maždaug 35 %. Skrandžio pH padidėjimo, vartojant antacidinius vaistinius preparatus arba protonų siurblio inhibitorius (omeprazolas), poveikis abrocitinibo farmakokinetikai netirtas; gali būti panašus kaip nustatytas

vartojant famotidino. Didesnę nei 200 mg paros dozę reikia skirti pacientams, kurie kartu gydomi skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais, nes jie gali sumažinti abrocitinibo veiksmingumą.

Galimas abrocitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Sąveikos tyrimais kliniškai reikšmingo abrocitinibo poveikio per burną vartojamiems kontraceptikams (pvz., etinilestradioliui / levonorgestreliui) nenustatyta.

In vitro abrocitinibas slopina P glikoproteiną (P-gp). Dabigatrano eteksilato (P-gp substratą) skiriant kartu su vienkartinė 200 mg abrocitinibo doze, dabigatrano AUC_{inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 53 % ir 40 %, palyginti su vieno vaistinio preparato vartojimu. Abrocitinibo su dabigatranu reikia skirti atsargiai. Abrocitinibo poveikis kitų P-gp substratų farmakokinetikai neįvertintas. Reikia elgtis atsargiai, nes siauro terapinio indekso P-gp substratų (kaip digoksino) koncentracija gali padidėti.

In vitro abrocitinibas slopina fermentą CYP2C19. 200 mg abrocitinibo vieną kartą per parą vartojant kartu su omeprazolo 10 mg vienkartinė doze, omeprazolo AUC_{inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 189 % ir 134 %, o tai rodo, kad abrocitinibas yra vidutinio stiprumo fermento CYP2C19 inhibitorius. Abrocitinibo reikia atsargiai vartoti kartu su siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja fermentas CYP2C19 (pvz., S-mefenitoinu ir klopidoireliu). Gali prireikti koreguoti kitų vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja fermentas CYP2C19, dozę, atsižvelgiant į šių vaistinių preparatų dokumentuose pateiktą informaciją (pvz., citalopramo, klobazamo, escitalopramo ir selumetinibo).

Vartojant 200 mg abrocitinibo vieną kartą per parą kartu su 100 mg kofeino vienkartinė doze, kofeino AUC_{inf} padidėjo 40 %, o įtakos C_{max} nebuvo, todėl galima daryti prielaidą, kad abrocitinibas yra silpnas CYP1A2 fermento inhibitorius. Bendrai dozės koreguoti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi būti informuotos naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 1 mėnesį po galutinės Cibiņo dozės. Vaisingos moterys turi būti padrąsintos planuoti nėštumą ir imtis priemonių jam išvengti.

Nėštumas

Duomenų apie abrocitinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Nustatyta, kad abrocitinibas sukelia embrionų ir vaisių žūtį vaikingoms žiurkėms ir triušėms, skeleto formavimosi ydas vaikingų žiurkių ir triušių vaisiams bei neigiamai veikia žiurkių vaikavimąsi ir perinatalinį bei postnatalinį vystymąsi (žr. 5.3 skyrių). Cibiņo draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nėra duomenų apie abrocitinibo patekimą į motinos pieną, poveikį žindomam kūdikiui arba poveikį pieno gamybai. Abrocitinibas išsiskiria į žindančių žiurkių pieną. Rizikos žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti, todėl Cibiņo žindymo laikotarpiu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Atsižvelgiant į žiurkėms nustatytus radinius, vartojant Cibinqo per burną gali laikinai sumažėti vaisingų moterų vaisingumas. Nutraukus abrocitinibo skyrimą *per os*, po 1 mėnesio poveikis žiurkių patelių vaisingumui buvo atsistatęs (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cibinqo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, yra pykinimas (15,1 %), galvos skausmas (7,9 %), spuogai (4,8 %), paprastoji pūslelinė (4,2 %), kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje (3,8 %), vėmimas (3,5 %), svaigulys (3,4 %) ir viršutinės pilvo dalies skausmas (2,2 %). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos yra infekcijos (0,3 %) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu tirti iš viso 3 848 abrocitinibo vartoję pacientai. Iš jų 3 050 pacientų (tai atitinka 5 166 sutartinių pacientų metų ekspoziciją) buvo integruoti į saugumo analizę. Į integruotą saugumo analizę buvo įtraukti 1 997 pacientai, vartoję pastovią 200 mg abrocitinibo dozę, ir 1 053 pacientai, vartoję pastovią 100 mg dozę. Buvo 2 013 pacientų, kuriems ekspozicija truko ne mažiau kaip 48 savaites. Atlikti penki iki 16 savaičių trukmės placebo kontroliuojami tyrimai (703 pacientai vartojo 100 mg vieną kartą per parą, 684 pacientai – 200 mg vieną kartą per parą, o 438 pacientai vartojo placebo), skirti abrocitinibo saugumui įvertinti, lyginant su placebo.

2 lentelėje nepageidaujamos reakcijos, stebėtos atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu, pateiktos pagal organų sistemų klasę ir dažnį, apibūdinamą šiomis kategorijomis: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos		Paprastoji pūslelinė ^a Juostinė pūslelinė ^b	Pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija Limfocitopenija Neutropenija ^c
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Hiperlipidemija ^d
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas Svaigulys	
Kraujagyslių sutrikimai			Venų tromboembolija ^e
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas Viršutinės pilvo dalies skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Spuogai	
Tyrimai		>5 × VNR ^f padidėjęs kreatinfosfokinazių aktyvumas	

- Paprastoji pūslelinė (*herpes simplex*) apima burnos pūslelinę, paprastosios pūslelinės sukeltą akių ligą, lyties organų pūslelinę ir pūslelinės virusų sukeltą dermatitą.
- Juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) apima juostinės pūslelinės sukeltą akių ligą.
- Neutropenija apima neutrofilų skaičiaus sumažėjimą ir granulocitopeniją.
- Hiperlipidemija apima dislipidemiją ir hipercholesterolemiją.
- Venų tromboembolija apima plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę.
- Apima pokyčius, nustatytus atliekant laboratorinių rezultatų stebėjimą (žr. tekstą toliau).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų tyrimų, trukusių iki 16 savaičių, metu pranešta apie infekcijas, pasireiškusias 27,4 % pacientų, vartojusių placebo, ir 34,9 % bei 34,8 % pacientų, vartojusių atitinkamai 100 mg arba 200 mg abrocitinibo. Dauguma infekcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Procentinė dalis pacientų, kuriems registruota su infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų, 200 mg ir 100 mg grupėse, palyginti su placebo, buvo tokia: paprastoji pūslelinė (4,2 % ir 2,8 %, palyginti su 1,4 %), juostinė pūslelinė (1,2 % ir 0,6 %, palyginti su 0 %), pneumonija (0,1 % ir 0,1 %, palyginti su 0 %). Paprastoji pūslelinė dažniau pasireiškė pacientams, kurių anamnezėje yra paprastoji pūslelinė arba herpinė egzema. Dauguma juostinės pūslelinės atvejų apėmė vieną dermatomą ir buvo nesunkūs. Dauguma oportunistinių infekcijų atvejų buvo juostinė pūslelinė (0,70 per 100 sutartinių pacientų metų abrocitinibo 100 mg grupėje ir 0,96 per 100 sutartinių pacientų metų abrocitinibo 200 mg grupėje), dauguma jų buvo nesunkios, kelis dermatomus apimančios odos infekcijos. Tarp visų pacientų, gydytų klinikiniuose tyrimuose, kuriuose buvo vartojama 100 mg arba 200 mg abrocitinibo, įskaitant ilgalaikį tęstinį tyrimą, sergamumas juostine pūsleline tarp pacientų, gydytų 200 mg abrocitinibo (4,36 per 100 sutartinių pacientų metų), buvo didesnis nei tarp pacientų, gydytų 100 mg (2,61 per 100 sutartinių pacientų metų). Sergamumas juostine pūsleline taip pat buvo didesnis 65 metų ir vyresniems pacientams (RS 1,76), pacientams, kuriems anamnezėje buvo nustatyta juostinė pūslelinė (RS 3,41), pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo sunkus atopinis dermatitas (RS 1,17), ir patvirtintas $ALS < 1,0 \times 10^3/mm^3$ prieš pasireiškiant juostinei pūslelinei (RS 2,18) (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu, kurie truko iki 16 savaičių, sunkių infekcijų dažnis buvo 1,81 per 100 sutartinių pacientų metų, vartojant placebo; 3,32 per 100 sutartinių pacientų metų, vartojant 100 mg ir 1,12 per 100 sutartinių pacientų metų, vartojant 200 mg. Iš visų pacientų, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas pastovus 100 mg arba 200 mg abrocitinibo dozavimo režimas (įskaitant ilgalaikio tęstinio tyrimo metu), nustatytas sunkių infekcijų dažnis buvo 2,20 per 100 sutartinių pacientų metų, vartojant 100 mg ir 2,48 per 100 sutartinių pacientų metų, vartojant 200 mg. Sunkios infekcijos, apie kurias pranešta dažniausiai buvo paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė ir pneumonija (žr. 4.4 skyrių).

Venų tromboembolija

Iš visų pacientų, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas pastovus 100 mg arba 200 mg abrocitinibo dozavimo režimas (įskaitant ilgalaikio tęstinio tyrimo metu), nustatytas PE dažnis buvo 0,21 per 100 sutartinių pacientų metų, vartojant 200 mg ir 0,05 per 100 sutartinių pacientų metų, vartojant 100 mg. GVT dažnis buvo 0,06 per 100 sutartinių pacientų metų 200 mg grupėje ir 0,05 per 100 sutartinių pacientų metų 100 mg grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Trombocitopenija

Placebu kontroliuojamų tyrimų, trukusių iki 16 savaičių, metu gydymas buvo susietas su nuo dozės priklausomu trombocitų skaičiaus sumažėjimu. Didžiausias poveikis trombocitams stebėtas per 4 savaites, paskui atsistatė pradinio vertinimo metu nustatytas trombocitų skaičius, nepaisant tęsiamą gydymo. Patvirtintas trombocitų skaičius $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ registruotas 0,1 % pacientų, vartojusių 200 mg, ir 0 pacientų, vartojusių 100 mg arba placebo. Iš visų pacientų, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas pastovus 100 mg arba 200 mg abrocitinibo dozavimo režimas (įskaitant ilgalaikio tęstinio tyrimo metu), patvirtinto trombocitų skaičiaus $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ rodiklis buvo 0,15 per 100 sutartinių pacientų metų 200 mg grupėje ir 0 per 100 sutartinių pacientų metų 100 mg grupėje, dauguma atvejų pasireiškė 4 savaitę. Trombocitų skaičiaus vertė $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ dažniau nustatyta pacientams, kuriems buvo 65 metai ir daugiau (žr. 4.4 skyrių).

Limfocitopenija

Placebu kontroliuojamų tyrimų, trukusių iki 16 savaičių, metu patvirtintas ALS $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ nustatytas 0,3 % pacientų, vartojusių 200 mg, ir 0 % pacientų, vartojusių 100 mg arba placebo. Abu atvejai nustatyti per pirmąsias 4 vartojimo savaites. Iš visų pacientų, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas pastovus 100 mg arba 200 mg abrocitinibo dozavimo režimas (įskaitant ilgalaikio tęstinio tyrimo metu), patvirtintas ALS $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ rodiklis buvo 0,34 per 100 sutartinių pacientų metų 200 mg grupėje ir 0,05 per 100 sutartinių pacientų metų 100 mg grupėje, o didžiausias rodiklis buvo tarp 65 metų amžiaus arba vyresnių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija

Tarp visų pacientų, kuriems klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas pastovus 100 mg arba 200 mg abrocitinibo dozavimo režimas, įskaitant ilgalaikį tęstinį tyrimą, patvirtintų ANS $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ atvejų pasireiškimo dažnis buvo 0,03 atvejo 100 pacientų metų 200 mg grupėje, ir 0 atvejų 100 pacientų metų 100 mg grupėje.

Lipidų koncentracijos padidėjimas

Placebu kontroliuojamų tyrimų, trukusių iki 16 savaičių, metu, 4-ąją savaitę nustatytas su doze susijęs mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-c), bendrojo cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-c) koncentracijos padidėjimas, palyginti su placebo; ši koncentracija išliko padidėjusi ir per paskutinį gydymo laikotarpio vizitą. Pacientams, gydytiems abrocitinibu, reikšmingų MTL / DTL santykio pokyčių, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo, nenustatyta. Su hiperlipidemija susijusių reiškinių nustatyta 0,4 % pacientų, vartojusių abrocitinibo 100 mg; 0,6 % pacientų, vartojusių 200 mg, ir 0 % pacientų, vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas

Placebu kontroliuojamų tyrimų, trukusių iki 16 savaičių, metu KFK vertės reikšmingai ($> 5 \times \text{VNR}$) padidėjo 1,8 % pacientų, vartojusių placebo; 1,8 % pacientų, vartojusių 100 mg, ir 3,8 % pacientų, vartojusių 200 mg abrocitinibo. Dažniausiai padidėjimas buvo laikinas ir gydymas dėl jo nenutrauktas.

Pykinimas

Placebu kontroliuojamų tyrimų, trukusių iki 16 savaičių, metu pranešta apie pykinimą, pasireiškusi 1,8 % pacientų, vartojusių placebo, ir 6,3 % bei 15,1 % pacientų, atitinkamai vartojusių 100 mg arba 200 mg vaistinio preparato. Vaistinio preparato vartojimą dėl pykinimo reikėjo nutraukti 0,4 % abrocitinibo vartojusių pacientų. 63,5 % pykinimą patyrusių pacientų pykinimas prasidėjo pirmąją gydymo savaitę. Pykinimo trukmės mediana buvo 15 parų. Dauguma atvejų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Vaikų populiacija

Atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu tirti, iš viso, 635 paaugliai (nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus); tai atitinka 1 326,1 sutartinių pacientų metų ekspoziciją. Saugumo duomenys, klinikiniais atopinio dermatito tyrimais nustatyti paaugliams, buvo panašūs į suaugusiųjų populiacijos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyrimuose skirtos iki 800 mg per parą vienkartinės per burną vartojamos Cibinqo dozės ir 400 mg per parą dozės 28 paras. Nepageidaujamos reakcijos buvo palyginamos su stebėtomis vartojant mažesnes dozes ir specifinio toksinio poveikio nenustatyta. Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų (žr. 4.8 skyrių). Reikia taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą. Perdozavus šio vaistinio preparato specifinio priešnuodžio nėra.

Farmakokinetiniai duomenys su pavienėmis 800 mg ir mažesnėmis per burną vartojamomis dozėmis, kurias vartojo sveiki suaugę savanoriai, rodo, kad daugiau kaip 90 % suvartotos dozės turi išsiskirti per 48 valandas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti dermatologiniai preparatai; medžiagos dermatitui gydyti, išskyrus kortikosteroidus; ATC kodas – D11AH08.

Veikimo mechanizmas

Abrocitinibas yra Janus kinazės (JAK)1 inhibitorius. JAK – tai viduląsteliniai fermentai, perduodantys signalus, kylančius ant ląstelės membranos sąveikaujant citokinams arba augimo faktorių receptoriams ir skirtus ląsteliniams kraujodaros procesams bei imuninių ląstelių funkcijai. JAK fosforilina ir aktyvina genų nurašymo (transkripcijos) signalų keitiklius ir aktyviklius (angl. *Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT), moduluojančius viduląstelinius procesus, įskaitant genų raišką. Slopinant JAK1 moduluojami signalizavimo keliai ir nevyksta fosforilinimas bei nesuaktyvinami STAT.

Atliekant biocheminius tyrimus abrocitinibas selektyviau veikia JAK1, palyginti su kitų 3 izoformų JAK: JAK2 (28 kartus), JAK3 (>340 kartų) ir tirozinkinaze 2 (TIK2, 43 kartus). Ląstelės lygyje jis pirmenybės principu slopina citokinų sukeltą STAT fosforilinimą signalizavimo poroms, apimančioms JAK1, ir mažai veikia JAK2 / JAK2 arba JAK2 / TIK2 porų siunčiamus signalus. Selektivaus specifinių JAK fermentų slopinimo reikšmė klinikiniam poveikiui šiuo metu nežinoma.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikiniai biožymenys

Gydymas abrocitinibu siejamas su nuo dozės priklausomu atopinio dermatito uždegiminių biožymenų serume [interleukino 31 (IL 31), interleukino 22 (IL 22), eozinofilų skaičiaus ir užkrūčio liaukos aktyvumo reguliuojamo chemokino (angl. TARC)] bei JAK1 signalizavimo [natūralių ląstelių žudikių

(angl. NK) skaičių ir interferono gama sužadindamo baltymo 10 (IP 10)] arba abiejų [didelio jautrio C reaktyviojo baltymo (dJCRB)] sumažėjimu. Šie pokyčiai nutraukus gydymą atsistatė.

Vidutinis absoliutusias limfocitų skaičius padidėjo praėjus 2 savaitėms po gydymo abrocitinibu pradžios, o pradinio vertinimo metu nustatyta vertė atsistatė 9-ąjį gydymo mėnesį. Daugumai pacientų ALS išliko referencinio diapazono ribose. Gydymas abrocitinibu susietas su nuo dozės priklausomu B ląstelių skaičiaus padidėjimu ir nuo dozės priklausomu NK skaičiaus sumažėjimu. Klinikinė šių B ląstelių ir NK ląstelių skaičiaus pokyčių reikšmė nežinoma.

Širdies elektrofiziologija

Abrocitinibo poveikis QTc intervalui tirtas vieną supraterapinę 600 mg abrocitinibo dozę gavusiems tiriamiesiems išsamaus poveikio QT intervalui placebo ir teigiamos kontrolės medžiaga kontroliuojamo tyrimo metu. Nustatyta, kad abrocitinibui būdingas nuo koncentracijos priklausomas QTc ilginamasis poveikis; QTc intervalo pailgėjimo vidurkis (90 % pasikliautinasis intervalas) buvo 6,0 (4,52; 7,49) msek., tai rodo, kad vartojant tirtą dozę abrocitinibas kliniškai reikšmingo poveikio QTc intervalui nedaro.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Abrocitinibo monoterapijos ir jo derinių su foniniu gydymu lokaliai vartojamais vaistiniais preparatais veiksmingumas ir saugumas per 12–16 savaičių vertintas 3 pagrindiniais 3-iosios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais (MONO-1, MONO-2 ir COMPARE), kuriuose dalyvavo 1 616 pacientų. Be to, abrocitinibo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas per 52 savaites (su galimybe naudoti gelbstimąjį gydymą paūmėjimą patiriantiems pacientams) vertintas 3-iosios fazės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu įvadinio gydymo ir atsitiktinių imčių būdu atliekamo gydymo nutraukimo tyrimu (REGIMEN), kuriame dalyvavo 1 233 pacientai. Šiuose 4 tyrimuose dalyvavo 12 metų amžiaus ir vyresni pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, kurio būklė pradinio vertinimo metu prieš skirstymą atsitiktinių imčių būdu įvertinta pagal tyrėjo nustatomą bendrojo vertinimo (angl. IGA) balą ≥ 3 , egzemos paveikto ploto ir sunkumo indekso (angl. EASI) balą ≥ 16 , apimtą KPP ≥ 10 % ir stipriausio niežulio skaitinę vertinimo skalę (angl. PP-NRS) ≥ 4 . Pacientai, kurie anksčiau reagavo nepakankamai, kuriems lokalus gydymas nebuvo patartinas dėl medicininių priežasčių arba kuriems taikytas sisteminis gydymas, laikyti tinkamais įtraukti į tyrimą. Visi pacientai, baigę pagrindinį tyrimą, laikyti tinkamais dalyvauti ilgalaikiame tęstiniame tyime EXTEND.

Pradinio vertinimo charakteristikos

Placebu kontroliuojamų tyrimų (MONO-1, MONO-2, COMPARE) ir atvirojo įvadinio gydymo ir atsitiktinių imčių būdu atliekamo gydymo nutraukimo tyrimo (REGIMEN) metu, visose v tyrimo grupėse nuo 41,4 % iki 51,1 % tiriamųjų buvo moterys, nuo 59,3 % iki 77,8 % – kaukaziečiai, nuo 15,0 % iki 33,0 % – azijiečiai ir nuo 4,1 % iki 8,3 % – juodaodžiai, o vidutinis amžius buvo nuo 32,1 iki 37,7 metų. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 134 pacientai, kurių amžius buvo 65 metai ir daugiau. Nuo 32,2 % iki 40,8 % šiuose tyrimuose dalyvavusių asmenų pradinio vertinimo IGA buvo 4 (sunkus atopinis dermatitas), o nuo 41,4 % iki 59,5 % pacientų anksčiau taikytas sisteminis atopinio dermatito gydymas. Vidutinis pradinio vertinimo EASI balas svyravo nuo 28,5 iki 30,9; pradinio vertinimo PP-NRS – nuo 7,0 iki 7,3; o pradinio vertinimo balai pagal dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (angl. DLQI) – nuo 14,4 iki 16,0.

12 savaičių monoterapijos (MONO-1, MONO-2) ir 16 savaičių sudėtinės terapijos (COMPARE) tyrimai

12-ąją arba 16-ąją savaitę abi pagrindines vertinamąsias baigtis IGA 0 arba 1 ir (arba) EASI-75 pasiekė reikšmingai didesnė dalis pacientų, vartojusių 100 mg arba 200 mg abrocitinibo vieną kartą per parą, palyginti su placebo (žr. 3 lentelę ir 4 lentelę).

Bent 4 balų pagerėjimą pagal PP-NRS pasiekė reikšmingai didesnė dalis pacientų, vartojusių 100 mg arba 200 mg abrocitinibo vieną kartą per parą, palyginti su placebo. Šis pagerėjimas nustatytas 2-ąją savaitę ir išliko iki 12-osios savaitės (1 pav.).

COMPARE tyrimo metu 200 mg abrocitinibo pranašumas lyginant su dupilumabu nustatytas 2-ąją savaitę pagal dalį pacientų, pasiekusių bent 4 balų pagerėjimą pagal PP-NRS, o reikšmingai didesnis poveikis niežuliui stebėtas jau 4-ąją parą po pirmosios dozės.

Gydymo poveikis tyrimų MONO-1, MONO-2 ir COMPARE pogrupiuose (pvz., pagal svorį, amžių, lytį, rasę ir ankstesnį gydymą sisteminiais imunosupresantais) atitiko rezultatus, nustatytus bendrajai tyrimo populiacijai.

3 lentelė. Abrocitinibo monoterapijos veiksmingumo rezultatai 12-ąją savaitę

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12-oji savaitė			12-oji savaitė		
	Abrocitinibo monoterapija			Abrocitinibo monoterapija		PLC N = 78
	200 mg 1x/para N = 154	100 mg 1x/para N = 156		200 mg 1x/para N = 155	100 mg 1x/para N = 158	
	Reagavusiųjų % (95 % PI)					
0 arba 1 pagal IGA ^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)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; EASI = angl. *Eczema Area and Severity Index*, egzemos paveikto ploto ir sunkumo indeksas; IGA = angl. *Investigator Global Assessment*, tyrėjo bendrasis vertinimas; N = atsiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų skaičius; PLC = placebo; PP-NRS = angl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, stipriausio niežulio skaitinė vertinimo skalė; 1x/para = vieną kartą per parą.

- Reagavusiais pagal IGA laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal IGA buvo „nepažeista“ (0) arba „beveik nepažeista“ (1) (5 balų skalėje) ir sumažėjimas nuo pradinio vertinimo ≥ 2 balais.
- Reagavusiais pagal EASI-75 laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal EASI skalę pagerėjo ≥ 75 %, palyginti su pradiniu vertinimu.
- Reagavusiais pagal PP-NRS4 laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal PP-NRS skalę pagerėjo ≥ 4 balais, palyginti su pradiniu vertinimu.
- Abrocitinibas vartotas vienas.
- Statistiškai reikšmingas pagal įvairovę pritaikytas rezultatas, palyginti su placebo.

4 lentelė. Abrocitinibo derinio su lokaliu gydymu veiksmingumo rezultatai 12-ąją savaitę ir 16-ąją savaitę

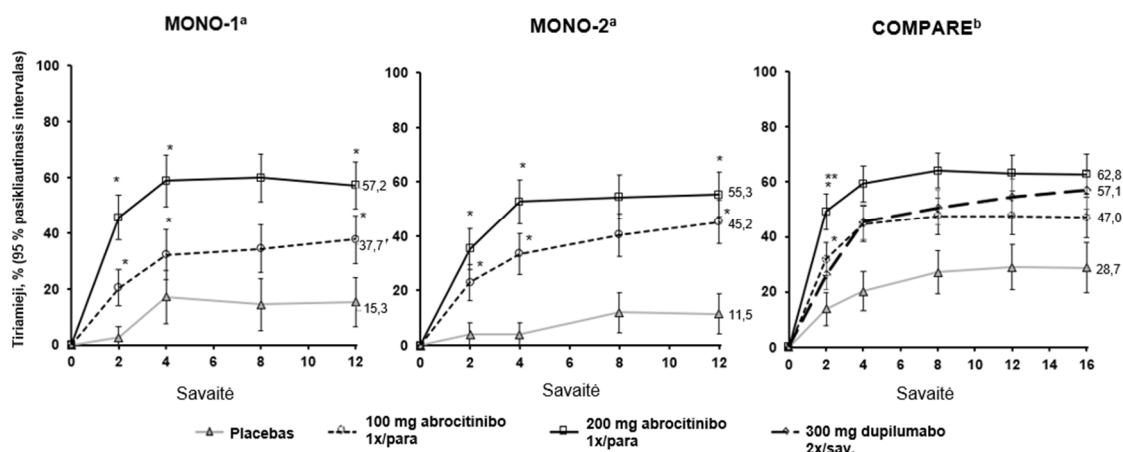
	COMPARE ^d							
	12-oji savaitė				16-oji savaitė			
	Abrocitinibas + išviršiniai vaistai		PLC + išviršini ai vaistai N = 131	DUP + išviršiniai vaistai N = 243	Abrocitinibas + išviršiniai vaistai		PLC + išviršiniai vaistai N = 131	DUP + išviršiniai vaistai N = 243
	200 mg 1x/para N = 226	100 mg 1x/para N = 238			200 mg 1x/para N = 226	100 mg 1x/para N = 238		
	Reagavusiųjų % (95 % PI)							
0 arba 1 pagal IGA ^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)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; DUP = dupilumabas; EASI = angl. *Eczema Area and Severity Index*, egzemos paveikto ploto ir sunkumo indeksas; IGA = angl. *Investigator Global Assessment*, tyrėjo bendrasis vertinimas; N = atsitiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų skaičius; PLC = placebo; PP-NRS = angl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, stipriausio niežulio skaitinė vertinimo skalė; 1x/para = vieną kartą per parą.

- Reagavusiais pagal IGA laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal IGA buvo „nepažeista“ (0) arba „beveik nepažeista“ (1) (5 balų skalėje) ir sumažėjimas nuo pradinio vertinimo ≥ 2 balais.
- Reagavusiais pagal EASI-75 laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal EASI skalę pagerėjo ≥ 75 %, palyginti su pradiniu vertinimu.
- Reagavusiais pagal PP-NRS4 laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal PP-NRS skalę pagerėjo ≥ 4 balais, palyginti su pradiniu vertinimu.
- Abrocitinibas vartotas kartu su lokaliu gydymu.
- Statistiškai reikšmingas pagal įvairovę pritaikytas rezultatas, palyginti su placebo.

Pacientų, su laiku pasiekusių PP-NRS4 rezultata, dalis tyrimuose MONO-1, MONO-2 ir COMPARE parodyta 1 pav.

1 pav. Pacientų, su laiku pasiekusių PP-NRS4 rezultata, dalis tyrimuose MONO-1, MONO-2 ir COMPARE



Santrumpos: PP-NRS = angl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, stipriausio niežulio skaitinė vertinimo skalė; 1x/para = vieną kartą per parą; 2x/sav. = du kartus per savaitę.

Reagavusiais pagal PP-NRS4 laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal PP-NRS skalę pagerėjo ≥ 4 balais, palyginti su pradiniu vertinimu.

- Abrocitinibas vartotas vienas.
- Abrocitinibas vartotas kartu su gydymu lokaliai vartojamais vaistiniais preparatais.
- * Statistiškai reikšmingas pagal įvairovę pritaikytas rezultatas, palyginti su placebo.
- ** Statistiškai reikšmingas pagal įvairovę pritaikytas rezultatas, palyginti su dupilumabu.

Su sveikata susiję padariniai

Abiejuose monoterapijos tyrimuose (MONO-1 ir MONO-2) bei sudėtinio gydymo tyrime (COMPARE) 12-ąją savaitę nustatyta, kad abrocitinibas, palyginti su placebo, reikšmingai pagerino padarinius, apie kuriuos pranešė pacientai, įskaitant niežulį, miegą (SCORAD miego VAS), AD simptomus (POEM), gyvenimo kokybę (DLQI) bei nerimo ir depresijos simptomus (HADS), kurie nebuvo koreguoti pagal įvairovę (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Abrocitinibo monoterapijos ir derinio su lokaliu gydymu padarinių rezultatai, apie kuriuos pranešė pacientai 12-ąją savaitę

	Monoterapija						Sudėtinė terapija		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg 1x/para	100 mg 1x/para	PLC	200 mg 1x/para	100 mg 1x/para	PLC	200 mg 1x/p. + išviršiniai	100 mg 1x/p. + išviršiniai	PLC + išviršiniai vaistai
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD miego VAS, pokytis nuo pradinio vertinimo (95 % PI)	-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)
≥4 balų pagerėjimas pagal DLQI, reagavusiųjų %	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
POEM, pokytis nuo pradinio vertinimo (95 % PI)	-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)
Nerimas pagal HADS, pokytis nuo pradinio vertinimo (95 % PI)	-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)
Depresija pagal HADS, pokytis nuo pradinio vertinimo (95 % PI)	-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)

PI = pasikliautinis intervalas; DLQI = angl. *Dermatology Life Quality Index*, dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*, hospitalinė nerimo ir depresijos skalė; N = atsitiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų skaičius; PLC = placebo; POEM = *Patient-Oriented Eczema Measure* į pacientą orientuotas egzemos matmuo; 1x/para = vieną kartą per parą; SCORAD = atopinio dermatito (AD) vertinimas (angl. *SCOR*); VAS = vaizdinė analoginė skalė.

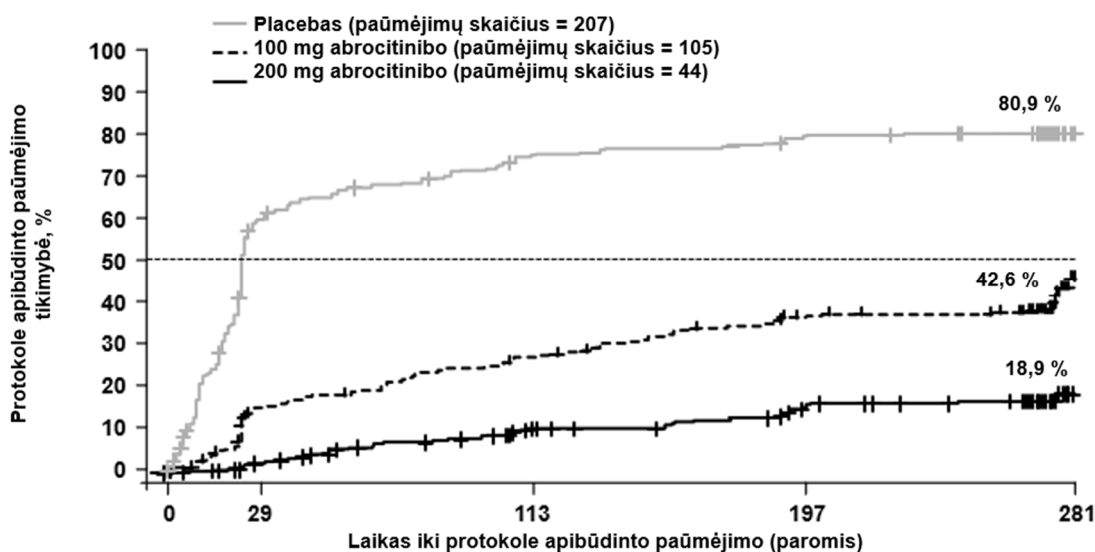
*Statistiškai reikšmingas pagal įvairovę nepritaikytas rezultatas.

Atvirasis įvadinio gydymo ir atsitiktinių imčių būdu atliekamo gydymo nutraukimo tyrimas (REGIMEN)

12 savaičių gydymo pradžios fazės metu iš viso 1 233 pacientams atviruoju būdu skirta 200 mg abrocitinibo vieną kartą per parą. Iš jų 798 pacientai (64,7 %) atitiko reagavusiųjų kriterijus (apibūdintus kaip atsakas pagal IGA [0 arba 1] bei EASI-75) ir buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti vartoti placebo (267 pacientai), 100 mg abrocitinibo vieną kartą per parą (265 pacientai) arba 200 mg abrocitinibo vieną kartą per parą (266 pacientai).

Taikant nuolatinį gydymą (200 mg nuolat) ir įvadinį-palaikomąjį gydymą (200 mg 12 savaičių, paskui 100 mg) paūmėjimo išvengta su atitinkamai 81,1 % ir 57,4 % tikimybe, palyginti su tikimybe 19,1 % pacientams, kuriems gydymas po 12 savaičių įvadinės fazės buvo nutrauktas (atsitiktinių imčių būdu skirtas placebo). Trys šimtai penkiasdešimt vienas (351) pacientas, įskaitant 16,2 % 200 mg grupėje; 39,2 % 100 mg grupėje ir 76,4 % placebo grupėje, kaip gelbstimąjį vaistinį preparatą vartojo 200 mg abrocitinibo kartu su lokaliai taikomu gydymu.

2 pav. Laikas iki protokole apibūdinto paūmėjimo



Abrocitinibas vartotas vienas.

Protokole apibūdintas paūmėjimas = bent 50 % atsako pagal EASI praradimas 12-ąją savaitę ir 2 arba daugiau balų pagal IGA.

Pagal įvairovę kontroliuojama p vertė <0,0001, gydymą 200 mg palyginus su placebo; 100 mg palyginus su placebo; 200 mg palyginus su 100 mg.

Ilgalaikis veiksmingumas

Pageidaujantys pacientai, baigę visą gydymo kursą pagrindinio tyrimo metu (pvz., MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), laikyti tinkamais dalyvauti ilgalaikiame tęstiniame tyrime EXTEND. EXTEND metu pacientai vartojo abrocitinibo kartu su foniniu gydymu lokaliai vartojamais vaistiniais preparatais arba be jo. Pacientai, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo paskirti į 100 mg arba 200 mg vaistinio preparato vieną kartą per parą grupes, EXTEND tyrime vartojo tą pačią dozę, kaip pagrindinio tyrimo metu. EXTEND metu pacientams skirtas dvigubai koduotas gydymas iki pagrindinio tyrimo pabaigos: paskui pacientams skirtas viengubai koduotas gydymas (koks gydymas skirtas, atskleista tyrėjams, tačiau to nežinojo pacientai).

Didžiąjai daliai pacientų, kuriems po 12 gydymo savaitių nustatytas atsakas ir kurie įtraukti į EXTEND, atsakas išliko ir 96-ąją jungtinio gydymo abejomis abrocitinibo dozėmis savaitę [64 % ir 72 % atsakas pagal IGA (0 arba 1), 87 % ir 90 % atsakas pagal EASI-75 bei 75 % ir 80 % atsakas pagal PP-NRS4, atitinkamai vartojant 100 mg vieną kartą per parą ir 200 mg vieną kartą per parą].

Tam tikrai daliai pacientų, kuriems po 12 gydymo savaitių atsako nenustatyta, bet kurie įtraukti į EXTEND, vėliau prasidedantis atsakas nustatytas 24-ąją (nuo pradinio vertinimo) nuolatinio gydymo abrocitinibu savaitę [25 % ir 29 % atsakas pagal IGA (0 arba 1) ir 50 % ir 57 % atsakas pagal EASI-75, atitinkamai vartojant 100 mg vieną kartą per parą ir 200 mg vieną kartą per parą]. Pacientai, kuriems 12-ąją savaitę nustatytas dalinis atsakas, dažniau patyrė gydymo naudą 24-ąją savaitę nei pacientai, kuriems 12-ąją savaitę atsako visai nenustatyta.

Pacientai, COMPARE tyrimo metu vartoję dupilumabą ir paskui įtraukti į EXTEND, patekė į EXTEND atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į 100 mg arba 200 mg abrocitinibo vieną kartą per parą grupes. Didelei daliai pacientų, nereagavusių į gydymą dupilumabu, po 12 gydymo savaitių nustatytas atsakas, gydymą pakeitus abrocitinibu [34 % ir 47 % atsakas pagal IGA (0 arba 1) ir 68 % ir 80 % atsakas pagal EASI-75, atitinkamai vartojant 100 mg vieną kartą per parą arba 200 mg vieną kartą per parą].

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti abrocitinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijų pogrupių duomenis atopiniam dermatitui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

12 savaičių abrocitinibo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti dviem (2) atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais 3-iosios fazės tyrimais (MONO-1, MONO-2), kuriuose dalyvavo 124 pacientai, kurių amžius buvo nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų. 52 savaičių abrocitinibo monoterapijos (su galimybe naudoti gelbstimąjį gydymą paūmėjimą patiriantiems pacientams) veiksmingumas ir saugumas taip pat vertinti atvirajame įvadinio gydymo ir atsitiktinių imčių būdu atliekamo gydymo nutraukimo tyrime (REGIMEN), kuriame dalyvavo 246 pacientai, kurių amžius buvo nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų. Šiais tyrimais nustatyti paauglių pogrupio rezultatai atitiko bendrosios tyrimo populiacijos rezultatus.

12 savaičių abrocitinibo derinių su foniniu gydymu lokaliai vartojamu vaistiniu preparatu veiksmingumas ir saugumas vertintas 3-iosios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu TEEN. Tyrime dalyvavo 287 pacientai, kurių amžius buvo nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų ir kurie sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, pradinio vertinimo metu, prieš skirstymą atsitiktinių imčių būdu, apibūdintu kaip ≥ 3 balai pagal IGA, ≥ 16 balų pagal EASI, ≥ 10 % apimto KPP ir ≥ 4 balai pagal PP-NRS. Pacientai, kurie anksčiau reagavo nepakankamai arba kuriems taikytas sisteminis gydymas, laikyti tinkamais įtraukti į tyrimą.

Pradinio vertinimo charakteristikos

TEEN metu visose gydymo grupėse 49,1 % pacientų buvo moteriškos lyties; 56,1 % – kaukaziečiai; 33,0 % – azijiečiai, o 6,0 % – juodaodžiai. Amžiaus mediana buvo 15 metų, o pacientų, sergančių sunkiu atopiniu dermatitu (4 pagal IGA), dalis buvo 38,6 %.

12 savaičių paauglių gydymo abrocitinibu rezultatai iš apjungtų MONO-1 ir MONO-2, bei tyrimo TEEN pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksmingumo paaugliams rezultatai 12-ą savaitę iš apjungtų MONO-1 ir MONO-2, bei TEEN

	Apjungti MONO-1 ir MONO-2			TEEN ^d		
	Abrocitinibas 200 mg 1x/para	Abrocitinibas 100 mg 1x/para	Placebas	Abrocitinibas 200 mg 1x/para	Abrocitinibas 100 mg 1x/para	Placebas
0 arba 1 pagal IGA^a						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^e	41,6 ^e	24,5
95% PI	(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
%	56,3	44,0	8,7	72,0 ^e	68,5 ^e	41,5
95% PI	(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
%	61,1	28,6	9,1	55,4 ^e	52,6	29,8
95% PI	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; EASI = angl. *Eczema Area and Severity Index*, egzemos paveikto ploto ir sunkumo indeksas; IGA = angl. *Investigator Global Assessment*, tyrėjo bendrasis vertinimas; N = vertinimui tinkamų pacientų skaičius; PP-NRS = angl. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, stipriausio niežulio skaitinė vertinimo skalė; 1x/para = vieną kartą per parą.

- Reagavusiais pagal IGA laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal IGA buvo „nepažeista“ (0) arba „beveik nepažeista“ (1) (5 balų skalėje) ir sumažėjimas nuo pradinio vertinimo ≥ 2 balais.
- Reagavusiais pagal EASI-75 laikyti pacientai, kurių pagerėjimas pagal EASI skalę buvo ≥ 75 %, palyginti su pradiniu vertinimu.
- Reagavusiais pagal PP-NRS4 laikyti pacientai, kurių pagerėjimas pagal PP-NRS skalę buvo ≥ 4 balai, palyginti su pradiniu vertinimu.
- Abrocitinibas vartotas kartu su gydymu lokaliai vartojamais vaistiniais preparatais.
- Statistiškai reikšmingas pagal įvairovę pritaikytas rezultatas, palyginti su placebo.

Tarp paauglių, kuriems po 12 gydymo savaitių nustatytas atsakas ir kurie buvo įtraukti į ilgalaikį tęstinį tyrimą EXTEND, dauguma pacientų išlaikė atsaką jungtinio gydymo abiem abrocitinibo dozėmis 96-ąją savaitę [62 % ir 78 % atsakas pagal IGA (0 arba 1), 89 % ir 93 % atsakas pagal EASI-75, bei 77 % ir 76 % atsakas pagal PP-NRS4, atitinkamai vartojant 100 mg ir 200 mg kartą per parą].

Tarp paauglių, kuriems po 12 gydymo savaitių nenustatytas atsakas ir kurie buvo įtraukti į tyrimą EXTEND, daliai pacientų nustatytas vėliau prasidedantis atsakas 24-ąją savaitę (nuo pradinio vertinimo) nuolatinio gydymo abiem abrocitinibo dozėmis [34 % ir 28 % atsakas pagal IGA (0 arba 1) bei 41 % ir 55 % atsakas pagal EASI-75 atitinkamai vartojant 100 mg ir 200 mg kartą per parą].

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną vartojamas abrocitinibas gerai absorbuojamas (virš 91 %), o jo absoliutus biologinis prieinamumas vartojant per burną siekia apie 60 %. Per burną suvartoto abrocitinibo absorbcija greita, ir didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 1 valandą. Vieną kartą per parą vartojamo abrocitinibo pusiausvyrinė apykaita plazmoje nusistovi per 48 valandas. Vartojant dozes iki 200 mg, abrocitinibo $C_{\max}$ ir AUC didėjo proporcingai dozei. Abrocitinibo vartojant kartu su labai riebiu maistu, kliniškai svarbaus poveikio abrocitinibo ekspozicijai nenustatyta (AUC ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai maždaug 26 % ir 29 %, o $T_{\max}$ pailgėjo 2 valandomis). Klinikinių tyrimų metu abrocitinibas vartotas neatsižvelgiant į maistą (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Suleidus į veną, abrocitinibo pasiskirstymo tūris yra maždaug 100 l. Maždaug 64 % kraujotakoje esančio abrocitinibo ir atitinkamai 37 % bei 29 % jo veikliųjų metabolitų M1 ir M2 yra surišti su

plazmos baltymais. Abrocitinibas ir jo veiklieji metabolitai tolygiai pasiskirsto raudonuosiuose kraujo kūneliuose ir plazmoje.

Biotransformacija

Abrocitinibo metabolizmą *in vitro* medijuoja įvairūs CYP fermentai: CYP2C19 (~53 %), CYP2C9 (~30 %), CYP3A4 (~11 %) ir CYP2B6 (~6 %). Radioaktyviai žymėto vaistinio preparato tyrime su žmonėmis nustatyta, kad kraujotakoje dažniausiai aptinkama medžiaga buvo abrocitinibas ir 3 pagrindiniai poliniai monohidroksilinti metabolitai, identifikuoti kaip M1 (3-hidroksipropilas), M2 (2-hidroksipropilas) ir M4 (pirolidinono pirimidinas). Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, pagrindiniai metabolitai yra M2 ir M4, o antraeilis metabolitas – M1. Ištyrus 3 kraujotakoje esančius metabolitus nustatyta, kad M1 ir M2 būdingos panašios JAK slopinimo savybės, kaip abrocitinibui, o M4 buvo farmakologiškai neveiklus. Abrocitinibo farmakologinį veikimą lemia nesurištų pirminių molekulių (~60 %) ir M1 (~10 %) bei M2 (~30 %) ekspozicija sisteminėje kraujotakoje. Nesusirišusių abrocitinibo, M1 ir M2 (visus išreiškus moliniais vienetais ir pritaikius pagal santykinę potenciją) suma vadinama abrocitinibo aktyviąja dalimi.

Atliekant sąveikos su BCRP ir OAT3 substratais (pvz., rozuvastatinu), MATE1/2K (pvz., metforminu), CYP3A4 (pvz., midazolamu) ir CYP2B6 (pvz., efavirenu) tyrimus, kliniškai reikšmingo abrocitinibo poveikio nepastebėta.

Eliminacija

Abrocitinibo pusinio gyvavimo trukmė yra maždaug 5 val. Abrocitinibas daugiausiai šalinamas veikiant metabolinio klirenso mechanizmams, o mažiau kaip 1 % dozės nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu pasišalina su šlapimu. Abrocitinibo metabolitai M1, M2 ir M4 daugiausiai šalinami su šlapimu ir veikia kaip OAT3 nešiklio substratai.

Ypatingos populiacijos

Kūno masė, lytis, genotipas, rasė ir amžius

Kūno masė, lytis, CYP2C19 / 2C9 genotipas, rasė ir amžius kliniškai akivaizdaus poveikio abrocitinibo ekspozicijai nedarė (žr. 4.2 skyrių).

Paaugliai (nuo ≥ 12 iki < 18 metų)

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, esant nusistovėjusiai pusiausvyrinei apykaitai reikšmingo vidutinės ekspozicijos skirtumo pacientams paaugliams, palyginti su suaugusiaisiais, atsižvelgiant į jų tipinę kūno masę nebuvo.

Vaikai (< 12 metų)

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais. Abrocitinibo farmakokinetinės savybės jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirtos (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos pažeidimas

Inkstų funkcijos pažeidimo tyrimo metu pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista stipriai (aGFG < 30 ml/min) ir vidutiniškai (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min), atitinkamai nustatytas maždaug 191 % ir 110 % aktyviosios dalies AUC_{inf} padidėjimas, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali (aGFG ≥ 90 ml/min) (žr. 4.2 skyrių). Abrocitinibo farmakokinetinės savybės pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista silpnai, nenustatytos, tačiau remiantis kitose grupėse stebėtais rezultatais tikėtina, kad pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista silpnai (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min), aktyviosios dalies ekspozicija gali padidėti iki 70 %. Iki 70 % padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas, nes 2-osios ir 3-iosios fazių klinikiniuose tyrimuose abrocitinibo veiksmingumas ir saugumas atopiniu dermatitu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi silpnai (n = 756), buvo panašus į

bendrosios populiacijos. Atskirų pacientų aGFG apskaičiuotas pagal mitybos keitimo sergant inkstų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) formulę.

Abrocitinibas netirtas pacientams, sergantiems GSIL arba gydomiems taikant inkstų pakeičiamąjį gydymą (žr. 4.2 skyrių). 3-iosios fazės klinikiniuose tyrimuose abrocitinibas nebuvo įvertintas atopiniu dermatitu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas pradinio vertinimo metu buvo mažesnis kaip 40 ml/min.

Kepenų funkcijos pažeidimas

Pacientų, kurių kepenų funkcija pažeista lengvai (A pagal *Child-Pugh*) ir vidutiniškai (B pagal *Child-Pugh*), aktyviosios dalies AUC_{inf} atitinkamai sumažėjo 4 % ir padidėjo 15 %, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Šie pokyčiai nėra kliniškai reikšmingi, ir pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Abrocitinibas klinikiniais tyrimais nevertintas pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista stipriai (C pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3 skyrių) arba pacientams, kuriems pirminės atrankos metu nustatytas teigiamas aktyvaus hepatito B arba hepatito C rezultatas (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendrasis toksiškumas

Ikiklinikinių tyrimų metu stebėtas limfocitų skaičiaus sumažėjimas ir imuninės bei kraujodaros sistemų organų / audinių dydžio ir (arba) ląsteliškumo sumažėjimas, kuris buvo priskirtas abrocitinibo farmakologinėms savybėms (JAK slopinimui).

Iki 1 mėnesio trukmės toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis, kurioms abrocitinibo skirta joms esant amžiaus, atitinkančio žmogaus paauglystę (≥ 12 metų), pastebėta mikroskopinių kaulų distrofijos pokyčių, kurie laikomi praeinančiais ir grįžtamais. Ekspozicijos riba, kuriai esant kaulų pažaidos nenustatyta, buvo 5,7–6,1 kartų didesnė nei žmonėms susidaranti AUC vartojant maksimalią žmonėms rekomenduojamą 200 mg dozę (MŽRD). 6 mėnesių trukmės toksiškumo tyrime su žiurkėmis skiriant bet kokias dozes (iki 25 kartų didesnes nei žmonėms susidaranti AUC vartojant 200 mg MŽRD) arba bet kuriame toksiškumo tyrime su krabaėdėmis makakomis (joms esant amžiaus, atitinkančio ≥ 8 metų žmonių amžių; kai AUC buvo iki 30 kartų didesnė už susidarantią žmonėms vartojant 200 mg MŽRD) kaulų pokyčių nenustatyta.

Genotoksiškumas

Atliekant mutageninio poveikio bakterijoms tyrimą (*Ames* tyrimą), abrocitinibo mutageninio poveikio nenustatyta. Jis nesukėlė aneugeninio arba klastogeninio poveikio, remiantis *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimo rezultatais.

Kancerogeniškumas

6 mėnesių Tg.rasH2 pelėms navikogeninio poveikio nenustatyta, pelių patelėms ir patinams *per os* skiriant atitinkamai iki 75 mg/kg per parą ir 60 mg/kg per parą dozes. 2 metų kancerogeniškumo tyrime žiurkių patelėms nustatytas padidėjęs sergamumas gerybine timoma skiriant žemiausią tirtą dozę, todėl patelėms žemiausias pastebimo nepageidaujamo poveikio (žPNP) lygis nustatytas esant ekspozicijai, lygiai 0,6 daliai žmonėms susidaranti AUC, kai vartojama 200 mg MŽRD. Patinams pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliantis (PNPN) lygis nustatytas esant ekspozicijai, kuri 13 kartų didesnė už žmonėms susidarantią AUC, kai vartojama 200 mg MŽRD. Gerybinės timomos radinių svarba žmonėms nežinoma.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir raidai

Abrocitinibas nedarė poveikio patinų vislumui ar spermatogenezei. Abrocitinibas sukėlė neigiamą poveikį patelių vislumui (žemesnis vislumo indeksas, mažiau geltonkūnių ir implantacijos vietų,

embrionų žūtis po implantacijos), tačiau poveikio vislumui nepastebėta, kai ekspozicija buvo 1,9 kartų didesnė už žmonėms susidarančią AUC vartojant 200 mg MŽRD. Poveikis atsistatė po gydymo nutraukimo praėjus 1 mėnesiui.

Embriofetalinio vystymosi tyrimais su žiurkėmis arba triušiais vaisiaus formavimosi ydų nestebėta. Embriofetalinio vystymosi tyrime su vaikingomis triušėmis, poveikis embrionų ir vaisių išgyvenamumui stebėtas skiriant mažiausią tiriamą dozę, kai ekspozicija sudarė 0,14 dalį nesusirišusios medžiagos AUC žmonių organizme, būnančios vartojant 200 mg MŽRD. Vadose stebėtas padidėjęs galinių galūnių falangų ir priekinių galūnių falangų nesukaulėjimo atvejų dažnis, o poveikis priekinių galūnių falangoms stebėtas, kai ekspozicija sudarė 0,14 dalį nesusirišusios medžiagos AUC žmonių organizme, būnančios vartojant 200 mg MŽRD.

Embriofetalinio vystymosi tyrime su vaikingomis žiurkėmis padidėjęs embrionų ir vaisių gaištamumas pastebėtas, tačiau tokio poveikio nenustatyta, kai ekspozicija buvo 10 kartų didesnė už žmonėms susidarančią AUC vartojant 200 mg MŽRD. Vaisiams dažniau stebėti 13-osios trumpųjų šonkaulių poros skeleto pokyčiai, sumažėjusi apatinė atauga (*processus ventralis*), sustorėję šonkauliai, nesukaulėję padikauliai, tačiau tokio poveikio nenustatyta, kai ekspozicija buvo 2,3 kartų didesnė už žmonėms susidarančią AUC vartojant 200 mg MŽRD.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime su vaikingomis žiurkėmis, patelės patyrė distokiją su pailgėjusia vaikavimosi trukme, jaunikliai buvo mažesnės kūno masės ir mažiau jų išgyveno po atsivedimo. Toksinio poveikio vaikingoms patelėms arba jų jaunikliams nestebėta esant ekspozicijai, kuri 2,3 kartų didesnė už žmonėms susidarančią AUC, kai vartojama 200 mg MŽRD.

Abrocitinibo skiriant žiurkių jaunikliams nuo 10-osios paros po atsivedimo (atitinka 3 mėnesių amžiaus kūdikį), nustatyta nepageidaujamų mikroskopinių ir makroskopinių kaulų pakitimų, įskaitant patologinę letenų rotaciją, lūžius ir (arba) šlaunikaulio galvutės patologijas, esant ekspozicijai, kuri atitiko $\geq 0,8$ dalį žmonėms susidarančios AUC, kai vartojama 200 mg MŽRD. Abrocitinibo skiriant žiurkių jaunikliams nuo 21-osios paros po atsivedimo ar vėliau (atitinka 2 metų ir vyresnius žmones), mikroskopinių ar makroskopinių kaulų pakitimų nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)
Bevandenis kalcio vandenilio fosfatas (E341ii)
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Laktozė monohidratas
Makrogolis (E1521)
Triacetinas (E1518)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas ir polipropileno uždoris; pakuotėje yra 14 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

Polivinilidenchlorido (PVDC) lizdinė plokštelė su aliuminio folijos dangą; pakuotėje yra 7 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 14, 28 arba 91 plėvele dengta tabletė.

Cibinqo 100 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukas ir polipropileno uždoris; pakuotėje yra 14 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

PVDC lizdinė plokštelė su aliuminio folijos dangą; pakuotėje yra 7 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 14, 28 arba 91 plėvele dengta tabletė.

Cibinqo 200 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukas ir polipropileno uždoris; pakuotėje yra 14 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

PVDC lizdinė plokštelė su aliuminio folijos dangą; pakuotėje yra 7 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 14, 28 arba 91 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. gruodžio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant skirti abrocitinibą kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi su nacionaline kompetentingąja tarnyba suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomoji programa skirta budrumui padidinti, atkreipiant dėmesį į preparato saugumo problemas, t. y. infekcijas (įskaitant juostinę pūslelinę (*herpes zoster*) ir pavojingas bei oportunistines infekcijas); venų tromboemboliją (VTE); piktybines ligas; didžiuosius nepageidaujamus kardiovaskulinius (DNKV) reiškinius bei toksinį poveikį embrionui ir vaisiui dėl ekspozicijos gimdoje.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas abrocitinibas, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams (prižiūrintiesiems asmenims), galintiems išrašyti, duoti ar vartoti abrocitinibą, būtų įteikta šis mokomosios medžiagos paketas:

Gydytojui skirtame mokomosios medžiagos pakete turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Pakuotės lapelis
- Vaistą skiriančio gydytojo brošiūra
- Paciento kortelė (PK)

Vaistą skiriančio gydytojo brošiūroje turi būti šie pagrindiniai komponentai:

- Pridėtas skyrius, kuriame aprašyta abrocitinibo indikacija ir dozavimas.
- Nuoroda sveikatos priežiūros specialistams (SPS), kad informuotų pacientus dėl PK svarbos.
- Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams
 - Nuoroda dėl padidėjusios rizikos šiems pacientams ir 100 mg dozės skyrimo.
- *Infekcijos (įskaitant juostinę pūslelinę ir pavojingas bei oportunistines infekcijas)*
 - Aprašykite, kad Cibinqo negalima skirti aktyviomis pavojingomis sisteminėmis infekcijomis sergantiems pacientams.
 - Nuoroda dėl infekcijų rizikos gydymo Cibinqo metu.
 - Išsami informacija, kaip sumažinti infekcijų riziką konkrečiomis klinikinėmis priemonėmis (kokie laboratorinių tyrimų parametrai turi būti naudojami gydymui Cibinqo pradėti, atrenkamasis tikrinimas dėl TB, atrenkamasis tikrinimas dėl hepatito B ir hepatito C, paciento imunizavimas pagal vietos rekomendacijas ir laikinas gydymo Cibinqo nutraukimas, kol praeis infekcija, jeigu ji nepasiduoda standartiniam gydymui).
 - Nuoroda, kad reikia vengti skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis gydymo metu arba prieš gydymą, pateikiant gyvųjų susilpnintų vakcinų pavyzdžių.
 - Nuoroda su rekomendacija prieš skiriant abrocitinibą atsižvelgti į infekcijų rizikos veiksnius, įskaitant senyvą amžių ir diabetą.
- *VTE*
 - Nuoroda, aprašanti VTE riziką gydymo Cibinqo metu.
 - Rizikos veiksnių pavyzdžiai, dėl kurių pacientui gali kilti didesnė VTE rizika ir kada abrocitinibą reikia skirti atsargiai.
 - Nuoroda, kad reikia periodiškai kartotinais įvertinti pacientus dėl VTE rizikos pokyčių.
 - Nuoroda dėl veiksmų, jeigu pasireiškia VTE klinikiniai požymiai, įskaitant skubą vertinimą ir poreikį nutraukti Cibinqo vartojimą.
- *Piktybinės ligos*
 - Nuoroda, kad pacientams, kuriems kyla didelė piktybinių ligų išsivystymo rizika, abrocitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų, pateikiant pavyzdžius, kam gali kilti didelė rizika.
 - Priminimas, kad reikia periodiškai tirti pacientų odą.
- *DNKV reiškiniai*
 - Nuoroda, kad didelės DNKV reiškinų išsivystymo rizikos grupės pacientams abrocitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų, pateikiant pavyzdžius, kam gali kilti didelė rizika.
 - Nuoroda, kad prieš pradedant gydymą, po 4 gydymo savaitių ir paskui, pagal klinikines gaires, reikia atlikti lipidų stebėjimo tyrimus. Lipidų pokyčius reikia suvaldyti pagal klinikines gaires.
- *Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui dėl ekspozicijos prieš gimstant*
 - Nuoroda, kad duomenų apie Cibinqo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.
 - Išsami informacija, kaip sumažinti poveikio riziką nėštumo metu vaisingo amžiaus moterims, akcentuojant šiuos aspektus: Cibinqo negalima vartoti nėštumo metu; vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 1 mėnesį po Cibinqo vartojimo per burną nutraukimo; taip pat reikia patarti pacientėms nedelsiant parnešti savo SPS manant, kad galbūt pastoja arba jeigu nėštumas patvirtintas.

Paciento informacijos pakete turi būti:

- Pakuotės lapelis
- Paciento kortelė
- **Paciento kortelėje** turi būti toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Cibinqo skyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.
- Nuoroda, kad pacientas visada turi nešiotis PK su savimi ir parodyti ją SPS, dalyvaujantiems jį gydant (t. y. kitiems SPS nei Cibinqo skyrę gydytojai, greitosios pagalbos skyrių SPS ir kt.).
- Cibinqo aprašas (t. y. kas jis yra ir kam jis vartojamas).
- Infekcijų rizika:
 - infekcijų požymių ir simptomų, kuriuos turi stebėti pacientas, aprašymas, kad jiems atsiradus pacientas galėtų kreiptis į savo SPS.
 - nuoroda ir patarimas pacientams bei jų SPS apie gyvųjų vakcinų keliamą riziką, jeigu jomis skiepijama prieš pat gydymą ir gydymo Cibinqo metu, pateikiant gyvųjų vakcinų pavyzdžių.
- Krešulių venose arba plaučiuose susidarymo rizika:
 - krešulių venose (giliųjų venų trombozės) arba plaučiuose (plaučių embolijos) požymių ir simptomų, kuriuos turi stebėti pacientas, aprašymas, kad jiems atsiradus pacientas kreiptųsi į SPS.
- Širdies ligos rizika:
 - širdies ligos požymių ir simptomų, kuriuos turi stebėti pacientas, aprašymas, kad jų atsiradus pacientas galėtų kreiptis į savo SPS.
- Priminimas dėl vėžio rizikos. Primenant dėl vėžio rizikos reikia informuoti, kad būtina pasakyti gydytojui, jeigu ant odos atsiranda bet kokių naujų darinių.
- Pagrindinių rizikos veiksnių, dėl kurių siekiama įspėti pacientą ir jį gydantį SPS, aprašas, įskaitant:
 - poreikį stebėti laboratorinius parametrus, įskaitant cholesterolio koncentracijos padidėjimą;
 - priminimą naudoti kontracepcijos priemones, draudimą Cibinqo vartoti nėštumo laikotarpiu ir būtinybę informuoti SPS pastojus Cibinqo vartojimo metu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ (50 MG)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės
abrocitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg abrocitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės dėžutė
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
91 plėvele dengta tabletė

Buteliukas
14 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Negalima dalyti, trinti arba kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Lizdinės plokštelės dėžutė
EU/1/21/1593/003 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/21/1593/004 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/21/1593/005 91 plėvele dengta tabletė

Buteliukas
EU/1/21/1593/001 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/21/1593/002 30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cibinqo 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 50 MG TABLETĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės
abrocitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ (100 MG)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cibinqo 100 mg plėvele dengtos tabletės
abrocitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg abrocitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės dėžutė
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
91 plėvele dengta tabletė

Buteliukas
14 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Negalima dalyti, trinti arba kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Lizdinės plokštelės dėžutė
EU/1/21/1593/008 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/21/1593/009 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/21/1593/010 91 plėvele dengta tabletė

Buteliukas
EU/1/21/1593/006 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/21/1593/007 30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cibinqo 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 100 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cibinqo 100 mg plėvele dengtos tabletės
abrocitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ (200 MG)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cibinqo 200 mg plėvele dengtos tabletės
abrocitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg abrocitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės dėžutė
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
91 plėvele dengta tabletė

Buteliukas
14 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Negalima dalyti, trinti arba kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Lizdinės plokštelės dėžutė

EU/1/21/1593/013 14 plėvele dengtų tablečių

EU/1/21/1593/014 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1593/015 91 plėvele dengta tabletė

Buteliukas

EU/1/21/1593/011 14 plėvele dengtų tablečių

EU/1/21/1593/012 30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cibinqo 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 200 MG TABLETĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cibinqo 200 mg plėvele dengtos tabletės
abrocitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cibinqo 50 mg plėvele dengtos tabletės
Cibinqo 100 mg plėvele dengtos tabletės
Cibinqo 200 mg plėvele dengtos tabletės

abrocitinibas (*abrocitinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Kartu su šiuo lapeliu gydytojas Jums duos paciento kortelę; joje pateikiama svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti. Laikykite šią paciento kortelę su savimi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cibinqo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cibinqo
3. Kaip vartoti Cibinqo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cibinqo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cibinqo ir kam jis vartojamas

Cibinqo sudėtyje yra veikliosios medžiagos abrocitinibo. Jis priklauso Janus kinazės slopikliais (inhibitoriais) vadinamų vaistų, padedančių slopinti uždegimą, grupei. Vaistas veikia slopindamas natūralaus organizmo fermento, vadinamo Jano kinaze, aktyvumą (šis fermentas dalyvauja vykstant uždegiminei reakcijai).

Cibinqo skirtas suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu (dar vadinamu atopine egzema), gydyti. Cibinqo slopinant Jano kinazės fermentų poveikį, silpnėja niežulys ir odos uždegimas. Tai taip pat gali sumažinti miego sutrikimus bei kitas atopinės egzemos pasekmes: nerimą arba depresiją, bei pagerinti bendrąją gyvenimo kokybę.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cibinqo

Cibinqo vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija abrocitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu šiuo metu sergate sunkia infekcine liga, įskaitant tuberkuliozę;
- jei yra sunkių kepenų sutrikimų;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį (žr. skyrių „Nėštumas, kontracepcija, žindymas ir vaisingumas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cibinqo ir gydymo metu, jeigu:

- sergate infekcine liga arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė tokie simptomai, kaip karščiavimas, žaizdos, didesnis nei įprastai nuovargis arba dantų problemos, nes tai gali būti infekcijos požymiai. Vartojant Cibinqo gali sumažėti organizmo gebėjimas kovoti su infekcijomis ir gali pasunkėti esamos infekcinės ligos eiga arba padidėti galimybė susirgti nauja infekcine liga. Jeigu sergate diabetu arba Jums 65 metai ar daugiau, Jums gali kilti didesnis pavojus užsikrėsti infekcinėmis ligomis;
- jeigu sergate arba esate sirgę tuberkulioze arba turėjote artimą kontaktą su sergančiu tuberkulioze asmeniu. Gydytojas Jus ištirs dėl tuberkuliozės prieš skirdamas gydymą Cibinqo ir galbūt pakartos tyrimą gydymo metu;
- esate sirgę pūslelinės virusų sukelta infekcine liga (juostine pūsleline), nes vartojant Cibinqo ji gali pasikartoti. Pasakykite gydytojui, jeigu odą išberia skausmingomis pūslelėmis, nes tai gali būti juostinės pūslelinės požymis;
- esate sirgę hepatitu B arba hepatitu C;
- neseniai buvote skiepyti arba planuojate skiepytis, nes skiepytis tam tikromis vakcinomis (gyvosios vakcinės) vartojant Cibinqo nerekomenduojama;
- Jums anksčiau yra buvę krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozė) ar plaučiuose (plaučių embolija) arba Jums kyla didesnis pavojus jiems susidaryti (pavyzdžiui, jeigu Jums neseniai atlikta sudėtinga chirurginė operacija, jei vartojate hormonines kontracepcijos priemones / Jums taikoma pakeičiamoji hormonų terapija, jeigu Jums arba kraujo giminaičiams nustatytas krešumo defektas). Gydytojas aptars su Jumis, ar gydymas Cibinqo Jums tinka. Pasakykite gydytojui, jeigu staigiai ima gniaužti kvapą arba tampa sunku kvėpuoti, jaučiate skausmą krūtinės ląstoje arba viršutinėje nugaros dalyje, tinsta koja arba ranka, skauda arba tapo jautri koja, paraudo koja arba ranka arba pakito jos (jų) spalva, nes tai gali būti krešulių venose ženklas;
- turite ar turėjote širdies sutrikimų, nes gydytojas turės aptarti su Jumis, ar gydymas Cibinqo Jums tinka;
- sergate ar sirgote vėžiu, rūkote ar rūkėte anksčiau, nes gydytojas turės aptarti su Jumis, ar gydymas Cibinqo Jums tinka.
- pacientams, vartojantiems Cibinqo, registruota nemelanominio odos vėžio atvejų. Gydytojas gali rekomenduoti Jums reguliariai tikrintis odą Cibinqo vartojimo metu. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda naujų odos pažaidų arba pakinta turimų pažaidų išvaizda, pasakykite gydytojui.

Papildomi stebėjimo tyrimai

Prieš pradėdant gydymą Cibinqo ir gydymo metu gydytojas skirs kraujo tyrimus ir, jeigu reikia, gali pakoreguoti gydymą.

Vaikams

Šis vaistas neregistruotas vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes Cibinqo saugumas ir nauda dar nėra nustatyti.

Kiti vaistai ir Cibinqo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu prieš pradėdant vartoti Cibinqo pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate vaistus, skirtus:

- grybelinėms infekcijoms (kaip flukonazolas), depresijai (kaip fluoksetinas arba fluvoksaminas), insultui (kaip tiklopidinas) gydyti, nes nuo jų gali sustiprėti Cibinqo šalutinis poveikis;
- skrandžio rūgšties refliuksui (rėmeniui) (kaip antacidiniai, famotidinas arba omeprazolas) gydyti, nes nuo jų gali sumažėti Cibinqo koncentracija kraujyje;
- depresijai (kaip citalopramas, klobazamas ar escitalopramas) nes nuo Cibinqo gali sustiprėti jų poveikis;
- I tipo neurofibromatozei (kaip selumetinibas), nes nuo Cibinqo gali sustiprėti jų poveikis;

- širdies nepakankamumui (kaip digoksinas) arba insultui (kaip dabigatranas) gydyti, nes nuo Cibinqo gali sustiprėti jų poveikis;
- traukulių priepuoliams (kaip S-mefenitoinas), nes nuo Cibinqo gali sustiprėti jų poveikis;
- insultui (kaip klopidoogrelis), nes nuo Cibinqo gali susilpnėti jų poveikis;
- astmai, reumatoidiniam artritui arba atopiniam dermatitui (kaip tikslinis gydymas biologiniais antikūnais, organizmo imuninį atsaką kontroliuojančiais vaistais, kaip ciklosporinas, kitais Janus kinazės inhibitoriais, kaip baricitinibas, upadacitinibas) gydyti, nes nuo jų gali padidėti šalutinio poveikio rizika.

Gydytojas gali patarti vengti vartoti Cibinqo arba nutraukti jo vartojimą, jeigu vartojate vaistų, skirtų:

- tuberkuliozei (kaip rifampicinas), traukulių priepuoliams (kaip fenitoinas), prostatos vėžiui (kaip apalutamidas, enzalutamidas) arba ŽIV infekcijai (kaip efavirenzas) gydyti, nes nuo jų gali susilpnėti Cibinqo poveikis.

Jeigu Jums taikytina bet kuri pirmiau pateikta informacija arba nesate dėl to tikri, tai prieš vartodami Cibinqo pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas, kontracepcija, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Moterų kontracepcija

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą pastojimo kontrolės metodą gydymo Cibinqo metu ir ne trumpiau kaip vieną mėnesį po paskutinės vaisto dozės. Gydytojas gali patarti, kokie kontracepcijos metodai tinkami.

Nėštumas

Nevartokite Cibinqo, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nes šis vaistas gali pakenkti besivystančiam kūdikiui. Iškart pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu pastojote arba manote, kad galbūt pastojote.

Žindymas

Nevartokite Cibinqo žindymo laikotarpiu, nes nežinoma, ar šis vaistas patenka į motinos pieną ir ar gali pakenkti kūdikiui. Kartu su gydytoju nuspręsite, ar žindyti, ar vartoti šį vaistą.

Vaisingumas

Cibinqo gali sukelti laikiną vaisingumo sumažėjimą vaisingo amžiaus moterims. Šis poveikis išnyksta nutraukus gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cibinqo gebėjimo vairuoti arba valdyti mechanizmus neveikia.

Cibinqo sudėtyje yra laktozės monohidrato ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Senyviems žmonėms

65 metų ir vyresniems pacientams gali kilti didesnė infekcijų, širdies smūgio ir tam tikrų rūšių vėžio rizika. Gydytojas gali nuspręsti, kad Cibinqo Jums netinka.

3. Kaip vartoti Cibinqo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Cibinqo tabletes reikia suvartoti per burną. Jo galima vartoti vieno arba kartu su kitais vaistais nuo egzemos, kuriais tepate odą.

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiesiems ir paaugliams (nuo 12 metų iki 17 metų), sveriantiems ne mažiau kaip 59 kg, yra 100 mg arba 200 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į tai, kurią dozę skyrė gydytojas. Priklausomai nuo vaisto poveikio gydytojas gali dozę padidinti arba sumažinti.

Kai kuriems pacientams reikia mažesnės pradinės dozės ir gydytojas gali skirti 100 mg kartą per parą dozę, jeigu:

- Jums 65 metai arba daugiau,
- jeigu esate sirgę tam tikromis ligomis arba turite tam tikrų sveikatos sutrikimų,
- esate paauglys (nuo 12 metų iki 17 metų), sveriantis nuo 25 kg iki 58 kg.

Jeigu yra vidutinio sunkumo arba sunkių problemų su inkstais, arba jeigu Jums skirta tam tikrų kitų vaistų, pradinė dozė gali būti 50 mg arba 100 mg vieną kartą per parą. Pradinė dozė Jums bus paskirta atsižvelgiant į Jūsų poreikį ir ligos istoriją arba sveikatos sutrikimą, todėl šį vaistą visada turite vartoti tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas.

Pradėjus gydymą gydytojas gali pritaikyti dozę pagal vaisto veikimą ir šalutinį poveikį, jeigu jis pasireiškia. Jeigu vaistas veikia gerai, dozė gali būti sumažinta. Taip pat gydymas gali būti laikinai sustabdytas ar visiškai nutrauktas, jeigu kraujo tyrimais nustatytas mažas baltųjų kraujo kūnelių arba trombocitų skaičius.

Jeigu vartojote Cibinqo 24 savaites ir pagerėjimo vis dar nematyti, gydytojas gali nuspręsti visiškai nutraukti gydymą.

Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Prieš nurydami tabletes nedalykite, nesmulkinkite ir nekratykite, nes dėl to gali pakisti vaisto patekimo į organizmą būdas.

Tabletę galite vartoti su maistu arba be jo. Jeigu Jus vartojant šį vaistą pykina, gali būti geriau, jeigu jį vartosite su maistu. Tam, kad būtų lengviau prisiminti suvartoti vaistą, patartina jį vartoti kasdien tuo pačiu metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Cibinqo dozę?

Jeigu suvartojote daugiau Cibinqo, nei skirta, kreipkitės į gydytoją. Jums gali pasireikšti tam tikras šalutinis poveikis, nurodytas 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Cibinqo

- Jeigu pamiršote dozę, suvartokite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, jeigu iki kitos dozės liko daugiau kaip 12 valandų.
- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau kaip 12 valandų, praleiskite pamirštą dozę ir vartokite kitą dozę įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Cibinqo

Nenutraukite Cibinqo vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ir kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu atsirado bet kuris iš šių požymių:

- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) – skausmingas odos išbėrimas pūslelėmis ir karščiavimas;
- krešuliai plaučiuose, kojose arba dubens srityje, pasireiškiantys tokiais simptomais kaip skausmingas kojų patinimas, skausmas krūtinės ląstos srityje arba dusulys.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Paprastoji pūslelinė arba kitų tipų *herpes simplex* infekcijos
- Vėmimas
- Pilvo skausmas
- Galvos skausmas
- Svaigulys
- Spuogai
- Fermento, vadinamo kreatinfosfokinaze, aktyvumo padidėjimas (tai rodo kraujo tyrimai)

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Pneumonija (plaučių uždegimas)
- Mažas trombocitų skaičius (tai rodo kraujo tyrimai)
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų ir neutrofilų) skaičius (tai rodo kraujo tyrimai)
- Didelė riebalų (cholesterolio) koncentracija kraujyje (tai rodo kraujo tyrimai) (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cibinqo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko ir lizdinės plokštelės folijos po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cibinqo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra abrocitinibas.
Kiekvienoje 50 mg tabletėje yra 50 mg abrocitinibo.
Kiekvienoje 100 mg tabletėje yra 100 mg abrocitinibo.
Kiekvienoje 200 mg tabletėje yra 200 mg abrocitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė (E460i); bevandenis kalcio vandenilio fosfatas (E341ii); karboksimetilkrakmolo natrio druska; magnio stearatas (E470b).

Dengiamoji plėvelė: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), laktozė monohidratas, makrogolis (E1521), triacetinas (E1518), raudonasis geležies oksidas (E172) (žr. „Cibinqo sudėtyje yra laktozės ir natrio“ 2 skyriuje).

Cibinqo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cibinqo 50 mg yra rausvos, maždaug 11 mm ilgio ir 5 mm pločio ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „PFE“, o kitoje – „ABR 50“.

Cibinqo 100 mg yra rausvos, maždaug 9 mm skersmens apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „PFE“, o kitoje – „ABR 100“.

Cibinqo 200 mg yra rausvos, maždaug 18 mm ilgio ir 8 mm pločio ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „PFE“, o kitoje – „ABR 200“.

50 mg, 100 mg ir 200 mg tabletės tiekiamos polivinilidenchlorido (PVDC) lizdinėse plokštelėse su aliuminio folijos danga arba didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose su polipropileno uždoriu. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 14, 28 arba 91 tabletė. Kiekviename buteliuke yra 14 arba 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 5 251 4000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą abrocitinibo periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie neutropeniją, įskaitant du praneštus atvejus, kai nepageidaujamas poveikis išnyko nutraukus vaisto vartojimą ir vėl atsirado atnaujinus vartojimą, ir du papildomus atvejus, kai šalutinis poveikis išnyko nutraukus vaisto vartojimą, taip pat į klinikinių tyrimų duomenis ir ikiklinikinių tyrimų duomenis, kurie parodė poveikį neutrofilų skaičiui žiurkėms, ir į potencialų šios klasės vaistų poveikį, *PRAC* padarė išvadą, kad abrocitinibo informacinius dokumentus reikia atitinkamai pakeisti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl abrocitinibo, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra abrocitinibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo sąlygas.