

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinco 50 mg apvalkotās tabletes
Cibinco 100 mg apvalkotās tabletes
Cibinco 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Cibinco 50 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 1,37 mg laktozes monohidrāta.

Cibinco 100 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 2,73 mg laktozes monohidrāta.

Cibinco 200 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 5,46 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Cibinco 50 mg apvalkotās tabletes

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

Cibinco 100 mg apvalkotās tabletes

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

Cibinco 200 mg apvalkotās tabletes

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cibinco indicēts vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri ir piemēroti kandidāti sistēmiskai terapijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 100 mg vai 200 mg vienu reizi dienā, ņemot vērā pacienta individuālās īpašības

- Pacientiem, kuriem ir paaugstināts vēnu tromboembolijas (VTE), nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (NNKN) un ļaundabīgu audzēju risks, ieteicamā sākuma deva ir 100 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pacientam ir nepietiekama atbildes reakcija, lietojot 100 mg vienu reizi dienā, devu var palielināt līdz 200 mg vienu reizi dienā.
- Pacientiem, kuriem nav paaugstināts vēnu tromboembolijas (VTE), nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (NNKN) un ļaundabīgu audzēju risks, bet ir liels slimības radīts apgrūtinājums vai nepietiekama atbildes reakcija, lietojot 100 mg vienu reizi dienā, var būt piemērota deva 200 mg vienu reizi dienā. Sasniedzot slimības kontroli, deva ir jāsamazina līdz 100 mg vienu reizi dienā. Ja pēc devas samazināšanas neizdodas uzturēt slimības kontroli, var apsvērt atkārtotu ārstēšanu ar 200 mg vienu reizi dienā. Pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar ķermeņa masu no 25 kg līdz < 59 kg ieteicamā sākuma deva ir 100 mg vienu reizi dienā. Ja pacientam ir nepietiekama atbildes reakcija, lietojot 100 mg vienu reizi dienā, devu var palielināt līdz 200 mg vienu reizi dienā. Pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 59 kg, ieteicamā sākuma deva var būt 100 mg vai 200 mg vienu reizi dienā.

Jāapsver mazākās efektīvās devas lietošana balstterapijā.

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

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

1. tabula. Laboratoriskie mērījumi un norādījumi uzraudzībai

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

Ārstēšanas uzsākšana

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

Ārstēšanas pārtraukšana

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

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

Izlaistas devas

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

Mijiedarbība

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

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

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Abrocitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana pacientiem

- no 65 gadu vecuma;
- ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai citiem kardiovaskulāra riska faktoriem (piemēram, pacienti, kuri ir vai ir bijuši ilgstoši smēķētāji);
- ar ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (piemēram, pacientiem, kuriem ir vai anamnēzē ir bijis ļaundabīgs audzējs).

Infekcijas/smagas infekcijas

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

Tā kā gados vecākiem cilvēkiem un diabēta populācijā kopumā ir augstāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus cilvēkus un diabēta pacientus, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem vecumā no 65 gadiem abrocitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

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

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

Tuberkuloze

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

Vīrusu reaktivācija

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

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

Vakcinācija

Nav pieejami dati par atbildes reakciju uz vakcināciju pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar abrocitinibu. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas ārstēšanas laikā vai tieši pirms ārstēšanas. Pirms ārstēšanas ar šīm zālēm pacientiem ieteicams veikt imunizāciju atbilstoši

pašreizējām imunizācijas vadlīnijām, ieskaitot profilaktisku vakcināciju pret *herpes zoster* vīrusa infekciju.

Vēnu trombembolija (VTE)

Ir ziņots par dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumiem pacientiem, kuri saņem abrocitinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinibu, tika novērots no devas atkarīgs lielāks VTE, tai skaitā dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE), rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

VTE sastopamība bija lielāka pacientiem, kuri ārstēti ar 200 mg abrocitiniba, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja 100 mg abrocitiniba.

Pacientiem ar kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (NNKN)” un “Ļaundabīgi audzēji”) abrocitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, abrocitinibs jālieto piesardzīgi. VTE riska faktori, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, ir VTE anamnēzē, pacienti, kuriem tiek veikta plaša ķirurģiska operācija, imobilizācija, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas lietošana, pārmantoti koagulācijas traucējumi.

Abrocitiniba terapijas laikā pacienti periodiski jāizmeklē, lai novērtētu VTE riska izmaiņas.

Pacienti, kuriem ir VTE pazīmes un simptomi, nekavējoties jāizmeklē un, ja ir aizdomas par VTE, abrocitiniba lietošana nekavējoties jāpārtrauc neatkarīgi no devas.

Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (NNKN)

Pacientiem, kuri lietoja abrocitinibu, novēroti NNKN.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinibu, tika novērots lielāks nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (NNKN), kas definēti kā kardiovaskulārā nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Tādēļ pacientiem vecumā no 65 gadiem, kā arī pacientiem, kuri ir vai ir bijuši ilgstoši smēķētāji, vai kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori, abrocitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Ļaundabīgi audzēji (izņemot nemelanomas ādas vēzis [NMĀV])

Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tai skaitā abrocitinibu, ir ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinibu, tika novērots lielāks ļaundabīgu audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (NMĀV) rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Ļaundabīgus audzējus (izņemot nemelanomas ādas vēzi, NMĀV) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēti ar 200 mg abrocitiniba, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja 100 mg abrocitiniba.

Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, pacientiem, kuri ir vai ir bijuši ilgstoši smēķētāji, vai kuriem ir citi ļaundabīgu audzēju riska faktori (piemēram, ļaundabīgs audzējs pašlaik vai anamnēzē) abrocitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Nemelanomas ādas vēzis

Ir ziņots par NMĀV pacientiem, kuri ārstēti ar abrocitinibu. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks, ir ieteicamas periodiskas ādas pārbaudes.

Hematoloģiskās novirzes

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

Lipīdi

Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu, ziņoja par lipīdu rādītāju paaugstināšanos asinīs, kas atkarīga no devas, salīdzinot ar placebo lietotājiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lipīdu rādītāji jānosaka aptuveni 4 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas un turpmāk saskaņā ar pacienta kardiovaskulāro slimību risku (skatīt 1. tabulu). Šo lipīdu rādītāju paaugstināšanās ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav noteikta. Pacientiem ar lipīdu rādītāju novirzēm nepieciešama turpmāka uzraudzība un aprūpe saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām atbilstoši zināmajam kardiovaskulāro slimību riskam saistībā ar hiperlipidēmiju.

Gados vecāki cilvēki

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

Lietošana pacientiem vecumā no 65 gadiem

Nemot vērā paaugstinātu NNKN, ļaundabīgu audzēju, nopietnu infekciju un visu cēloņu mirstības risku pacientiem vecumā no 65 gadiem, kā novērots plašā randomizētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā, abrocitinibu šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.

Imūnsupresīvās slimības un zāles

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

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

Palīgvielas

Laktozes monohidrāts

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

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iespējamā ietekme uz abrocitiniba farmakokinētiku

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

Vienlaicīga lietošana ar CYP2C19/CYP2C9 inhibitoriem

Lietojot 100 mg abrocitiniba vienlaicīgi ar fluvoksamīnu (spēcīgu CYP2C19 un mērenu CYP3A inhibitoru) vai flukonazolu (spēcīgu CYP2C19, mērenu CYP2C9 un CYP3A inhibitoru), abrocitiniba aktīvās daļas iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) palielinājās attiecīgi par 91% un 155%, salīdzinot ar šo zāļu lietošanu atsevišķi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar CYP2C19/CYP2C9 induktoriem

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

Vienlaicīga lietošana ar OAT3 inhibitoriem

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

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas palielina kuņģa pH līmeni

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

deva 200 mg jāapsver pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas palielina kuņģa pH vērtību, jo tās var samazināt abrocitiniba efektivitāti.

Abrocitiniba iespējamā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

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

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cibinqo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Kopumā 3 848 pacienti ar atopisko dermatītu saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu klīnisko pētījumu ietvaros. No tiem 3 050 pacienti (kas atbilst 5 166 iedarbības pacientgadiem) tika iekļauti drošuma analīzē. Integrētajā drošuma analīzē tika iekļauti 1 997 pacienti, kuri saņēma nemainīgu 200 mg abrocitiniba devu, un 1 053 pacienti, kuri saņēma nemainīgu 100 mg devu. 2 013 pacientiem zāļu iedarbības periods bija vismaz 48 nedēļas. Tika apkopoti dati no pieciem placebo kontrolētiem pētījumiem (703 pacienti saņēma 100 mg vienu reizi dienā, 684 pacienti saņēma 200 mg vienu reizi dienā un 438 pacienti saņēma placebo), lai novērtētu abrocitiniba drošumu salīdzinājumā ar placebo līdz 16 nedēļām ilgā periodā.

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

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

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

a. *Herpes simplex* vīrusa infekcija ietver mutes dobuma herpesvīrusa infekciju, *herpes simplex* izraisītu acs infekciju, dzimumorgānu herpesvīrusu infekciju un ādas herpesvīrusa slimību.

b. *Herpes zoster* vīrusa infekcija ietver acs apvidus *herpes zoster*.

c. Hiperlipidēmija ietver dislipidēmiju un hiperholesterolēmiju.

d. Vēnu trombembolija ietver plaušu emboliju un dziļo vēnu trombozi.

e. Ietver izmaiņas, kas konstatētas laboratoriskās uzraudzības laikā (skatīt turpmāk tekstā).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā par infekcijām ziņoja 27,4% pacientu placebo grupā un attiecīgi 34,9% un 34,8% pacientu, kuri saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu 100 mg un 200 mg devām. Infekcijas lielākoties bija vieglas vai vidēji smagas. Procentuālais pacientu īpatsvars, kam 200 mg un 100 mg zāļu devu grupās ziņotas ar infekcijām saistītas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar placebo grupu, bija šāds: *herpes simplex* (4,2% un 2,8% pret 1,4%), *herpes zoster* (1,2% un 0,6% pret 0%), pneimonija (0,1% un 0,1% pret 0%). *Herpes simplex* infekciju biežāk novēroja pacientiem ar *herpes simplex* vai *eczema herpeticum* anamnēzē. Lielākā daļa no *herpes zoster* infekcijas gadījumiem bija saistīti ar vienu dermatomu un nebija smagi. Lielākā daļa no oportūnistisko infekciju gadījumiem bija *herpes zoster* gadījumi (0,70 gadījumi uz 100 pacientgadiem abrocitiniba 100 mg devas lietotāju grupā un 0,96 gadījumi uz 100 pacientgadiem abrocitiniba 200 mg devas lietotāju grupā), turklāt lielākoties tie nebija smagi multidermatomu ādas infekciju gadījumi. No visiem pacientiem, kuri tika ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekvētām 100 mg vai 200 mg abrocitiniba dozēšanas shēmām, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, *herpes zoster* sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar 200 mg abrocitiniba devām (4,36 gadījumi uz 100 pacientgadiem), bija lielāks nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar 100 mg abrocitiniba devām (2,61 gadījumi uz 100 pacientgadiem). *Herpes zoster* sastopamības biežums bija lielāks arī pacientiem vecumā no 65 gadiem (RA 1,76), pacientiem ar *herpes zoster* anamnēzē (RA 3,41), pacientiem ar smagu atopisko dermatītu sākotnējā stāvoklī (RA 1,17) un apstiprinātu ALC < 1,0 × 10³/mm³ pirms *herpes zoster* rašanās (RA 2,18) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā smagu infekciju sastopamības biežums bija 1,81 gadījums uz 100 pacientgadiem placebo grupā, 3,32 gadījumi uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotāju grupā un 1,12 gadījumi uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotāju grupā. No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekvētām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, smagu infekciju sastopamības biežums bija 2,20 gadījumi uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotājiem un 2,48 gadījumi uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotājiem. Visbiežāk ziņotās smagās infekcijas bija *herpes simplex*, *herpes zoster* vīrusu infekcijas un pneimonija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vēnu trombembolija

No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, PE sastopamības biežums bija 0,21 uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotājiem un 0,05 uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotājiem. DzVT sastopamības biežums bija 0,06 uz 100 pacientgadiem 200 mg devas lietotāju grupā un 0,05 uz 100 pacientgadiem 100 mg devas lietotāju grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā ārstēšana bija saistīta ar no devas atkarīgu trombocītu skaita samazināšanos. Maksimālo iedarbību uz trombocītu skaitu novēroja pirmo 4 nedēļu laikā, pēc tam trombocītu skaits atjaunojās līdz sākotnējiem rādītājiem, lai gan ārstēšana turpinājās. Apstiprinātu trombocītu skaitu $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ziņoja 0,1% pacientu pēc 200 mg devas lietošanas un 0 pacientu pēc 100 mg devas vai placebo lietošanas. No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, apstiprinātā trombocītu skaita $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ sastopamības biežums bija 0,15 uz 100 pacientgadiem, lietojot 200 mg devas un 0 uz 100 pacientgadiem, lietojot 100 mg devas, visbiežāk to novērojot 4. nedēļā. Trombocītu skaita $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ sastopamības biežums bija lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Limfopēnija

Ar placebo kontrolētos pētījumos līdz 16 nedēļu ilgā periodā apstiprinātu $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ novēroja 0,3% pacientu pēc 200 mg devas lietošanas un 0% pacientu pēc 100 mg devas vai placebo lietošanas. Abi gadījumi ziņoti pirmo 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. No visiem pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos ar konsekventām dozēšanas shēmām, kurās tika lietotas 100 mg vai 200 mg abrocitiniba devas, ieskaitot ilgtermiņa pagarinājuma pētījumu, apstiprinātā $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ sastopamības biežums bija 0,34 uz 100 pacientgadiem, lietojot 200 mg devas un 0,05 uz 100 pacientgadiem, lietojot 100 mg devas, turklāt sastopamības biežums bija vislielākais pacientiem vecuma grupā no 65 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāju paaugstināšanās

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

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās

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

Slikta dūša

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

Pediatriskā populācija

Kopumā 635 pusaudži (vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem) ar atopisko dermatītu saņēma ārstēšanu ar abrocitinibu klīnisko pētījumu ietvaros, kas atbilst 1 326,1 iedarbības pacientgadiem. Zāļu drošuma profils pusaudžiem atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušo pacientu populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskie biomarkķieri

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

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

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

Sirds elektrofizioloģija

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Sākuma stāvokļa raksturojums

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

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

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

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

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

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

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

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12. nedēļā			12. nedēļā		
	Abrocitiniba monoterapija			Abrocitiniba monoterapija		
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156		PBO N=77	200 mg QD N=155	
	% Pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)					
IGA 0 vai 1 ^a	43,8 ^e (35,9; 51,7)	23,7 ^e (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^e (30,4; 45,7)	28,4 ^e (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-75 ^b	62,7 ^e (55,1; 70,4)	39,7 ^e (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^e (53,3; 68,7)	44,5 ^e (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
PP-NRS4 ^c	57,2 ^e (48,8; 65,6)	37,7 ^e (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^e (47,2; 63,5)	45,2 ^e (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)

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

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

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

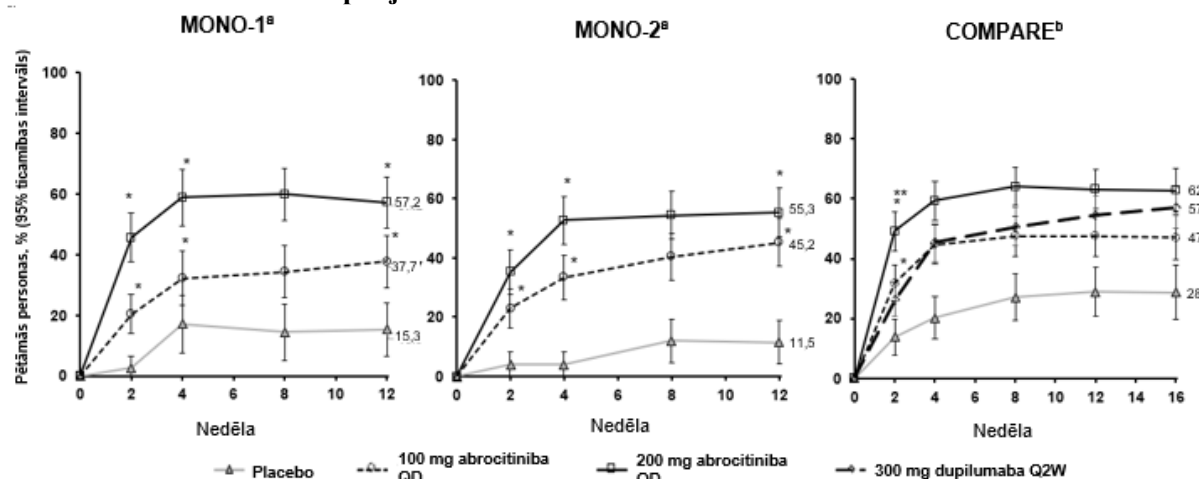
	COMPARE ^d							
	12. nedēļā				16. nedēļā			
	Abrocitinibs + lokālā terapija		PBO + lokālā terapija N=131	DUP + lokālā terapija N=243	Abrocitinibs + lokālā terapija		PBO + lokālā terapija N=131	DUP + lokālā terapija N=243
	200 mg QD N=226	100 mg QD N=238			200 mg QD N=226	100 mg QD N=238		
	% Pacienti ar atbildes reakciju (95% TI)							
IGA 0 vai 1 ^a	48,4 ^e (41,8; 55,0)	36,6 ^e (30,4; 42,8)	14,0 (8,0; 19,9)	36,5 (30,4; 42,6)	47,5 ^e (40,9; 54,1)	34,8 ^e (28,6; 40,9)	12,9 (7,0; 18,8)	38,8 (32,5; 45,1)
EASI-75 ^b	70,3 ^e (64,3; 76,4)	58,7 ^e (52,4; 65,0)	27,1 (19,5; 34,8)	58,1 (51,9; 64,3)	71,0 ^e (65,1; 77,0)	60,3 ^e (53,9; 66,6)	30,6 (22,5; 38,8)	65,5 (59,4; 71,6)
PP-NRS4 ^c	63,1 (56,7; 69,6)	47,5 (40,9; 54,1)	28,9 (20,8; 37,0)	54,5 (47,9; 61,0)	62,8 (55,6; 70,0)	47,0 (39,5; 54,6)	28,7 (19,6; 37,9)	57,1 (50,1; 64,2)

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

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

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

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



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

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

Ar veselību saistītie iznākumi

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

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

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

	Monoterapija						Kombinētā terapija		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + lokālā terapija	100 mg QD + lokālā terapija	PBO + lokālā terapija
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-3,7* (-4,2; -3,3)	-2,9* (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8* (-4,2; -3,4)	-3,0* (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)	-4,6* (-4,9; -4,3)	-3,7* (-4,0; -3,4)	-2,4 (-2,8; -2,0)
DLQI uzlabojumu par ≥ 4 punktiem, % pacienti ar atbildes reakciju	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-10,6* (-11,8; -9,4)	-6,8* (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0* (-12,1; -9,8)	-8,7* (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)	-12,6* (-13,6; -11,7)	-9,6* (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
HADS trauksme, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-2,1* (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7* (-2,2; -1,2)	-1,6* (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,6* (-2,0; -1,2)	-1,2* (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
HADS depresija, izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (95% TI)	-1,8* (-2,2; -1,4)	-1,4* (-1,8; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,4)	-1,4* (-1,8; -1,0)	-1,0* (-1,5; -0,6)	0,3 (-0,3; 0,9)	-1,6* (-1,9; -1,2)	-1,3* (-1,6; -0,9)	-0,3 (-0,7; 0,2)

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

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

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

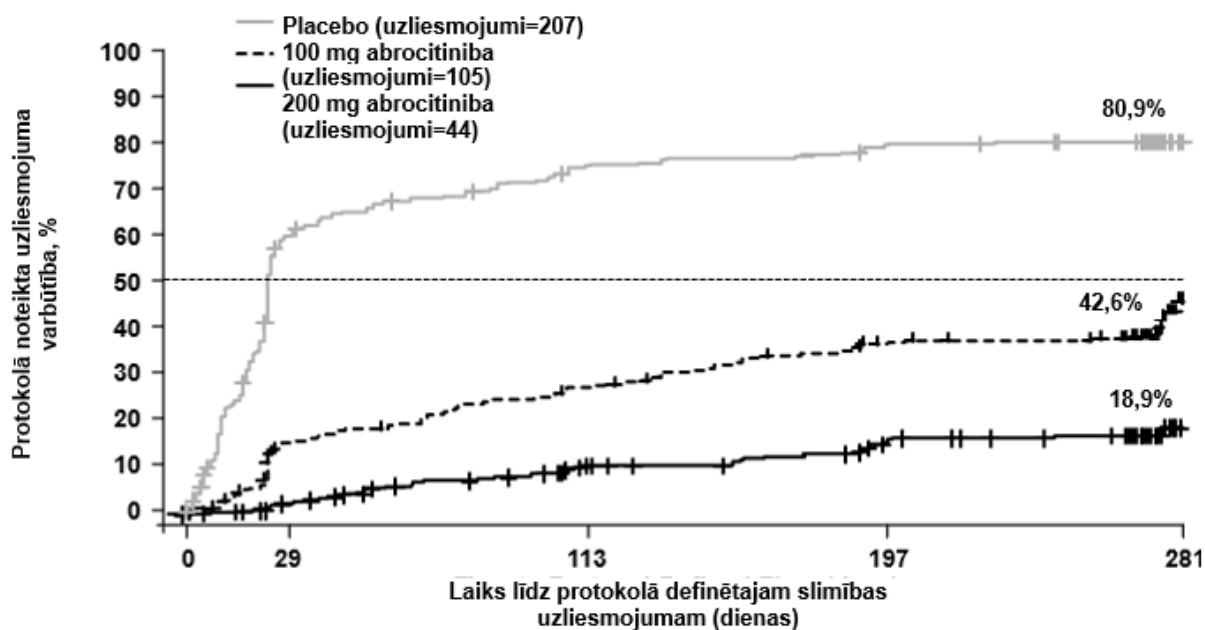
*Statistiski nozīmīga atšķirība, nekoriģējot pēc multiplicitātes

Atklāts indukcijas, randomizētas izstāšanās pētījums (REGIMEN)

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

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

2. attēls. Laiks līdz protokolā definētajam slimības uzliesmojumam



Abrocitinibs lietots monoterapijā.

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

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

Ilgtermiņa efektivitāte

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

Abrocitiniba monoterapijas efektivitāti un drošumu novērtēja divos 12 nedēļas ilgos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (MONO-1, MONO-2), kuros piedalījās 124 pacienti vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Abrocitiniba monoterapijas efektivitāti un drošumu (ar iespēju pacientiem saņemt glābšanas terapiju slimības uzliesmojuma gadījumā) novērtēja arī 52 nedēļas ilgā atklātā indukcijas, randomizētas izstāšanās pētījumā (REGIMEN), kurā piedalījās 246 pacienti vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Pusaudžu vecuma apakšgrupas pacientu rezultāti šajos pētījumos atbilda vispārējās pētījuma populācijas rezultātiem.

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

Sākuma stāvokļa raksturojums

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

Apvienoto pētījumu MONO-1 un MONO-2 un pētījuma TEEN rezultāti, lietojot abrocitinibu pusaudžiem 12 nedēļas, ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula Efektivitātes rezultāti pusaudžu vecuma pacientiem 12. nedēļā apvienotajos pētījumos MONO-1 un MONO-2 un pētījumā TEEN

	Apvienotais MONO-1 un MONO-2			TEEN ^d		
	Abrocitinibs 200 mg QD	Abrocitinibs 100 mg QD	Placebo	Abrocitinibs 200 mg QD	Abrocitinibs 100 mg QD	Placebo
IGA 0 or 1^a						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^c	41,6 ^c	24,5
95% TI	(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 ^c	68,5 ^c	41,5
95% TI	(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 ^c	52,6	29,8
95% TI	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

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

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

No pusaudžiem, kuri sasniedza atbildes reakciju pēc 12 ārstēšanas nedēļām un iesaistījās ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā EXTEND, vairākam kumulatīvās terapijas 96. nedēļā saglabājās atbildes reakcija pret abām abrocitiniba devām [lietojot 100 mg un 200 mg devas vienu reizi dienā, attiecīgi 62% un 78% ziņoja IGA (0 vai 1) atbildes reakciju, 89% un 93% ziņoja EASI-75; un 77% un 76% ziņoja PP-NRS4].

No pusaudžiem, kuri nesaņiedza atbildes reakciju pēc 12 ārstēšanas nedēļām un iesaistījās pētījumā EXTEND, daļai pacientu novēroja vēlīnu atbildes reakciju 24. nedēļā (salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) pēc ilgstošas abrocitiniba lietošanas ar abām devām [lietojot 100 mg un 200 mg devas vienu reizi dienā, attiecīgi 34% un 28% ziņoja IGA (0 vai 1) atbildes reakciju; un 41% un 55% ziņoja EASI-75].

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Biotransformācija

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

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

Eliminācija

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

Īpašas pacientu grupas

Ķermeņa masa, dzimums, genotips, rase un vecums

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

Pusaudži (≥ 12 līdz < 18 gadu vecumā)

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

Pediatriskā populācija (vecumā līdz < 12 gadiem)

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

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

Toksicitātes pētījumos ar žurkām vecumā, kas salīdzināms ar pusaudžu vecuma cilvēkiem (≥ 12 gadi), pēc abrocitiniba lietošanas 1 mēnesi ilgā periodā konstatēja mikroskopisku kaulu distrofiju, ko uzskatīja par pārejošu un atgriezenisku parādību, un iedarbības robeža, kas neizraisīja minētās izmaiņas kaulos, bija 5,7 līdz 6,1 reizes lielāka par cilvēka AUC, lietojot 200 mg, kas ir maksimālā

ieteicamā deva cilvēkam (MIDC). Sešus mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā žurkām neviena no lietotajām devām (pat 25 reizes lielāka par cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC) neizraisīja izmaiņas kaulos, un izmaiņas kaulos nenovēroja arī toksicitātes pētījumos makaka sugas pērtiķiem (iedarbība salīdzināma ar iedarbību cilvēkiem ≥ 8 gadu vecumā; līdz pat 30 reizes lielāka par cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC).

Genotoksicitāte

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

Kancerogenitāte

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

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

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

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

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

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

Abrocitiniba lietošana žurku mazuļiem, sākot no 10. postnatālās attīstības dienas (salīdzināmā vecumā ar 3 mēnešus veciem zīdaiņiem), izraisīja makroskopiskas un mikroskopiskas kaulu izmaiņas, tostarp ķepu malrotāciju, lūzumus un/vai ciskas kaula galviņas anomālijas pie iedarbības, kas $\geq 0,8$ reizes pārsniedza cilvēka AUC, lietojot 200 mg MIDC. Abrocitiniba lietošana žurku mazuļiem, sākot no 21. postnatālās attīstības dienas vai vēlāk (salīdzināmā vecumā ar cilvēku 2 gadu vecumā vai vecāku), nebija saistīta ar makroskopiskām vai mikroskopiskām kaulu izmaiņām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

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

Tabletes apvalks

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Cibinqo 50 mg apvalkotās tabletes

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

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

Cibinqo 100 mg apvalkotās tabletes

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

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

Cibinqo 200 mg apvalkotās tabletes

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Cibinqo 50 mg apvalkotās tabletes

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

Cibinqo 100 mg apvalkotās tabletes

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

Cibinqo 200 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1593/011
EU/1/21/1593/012
EU/1/21/1593/013
EU/1/21/1593/014
EU/1/21/1593/015

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 9. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

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

Izglītojošās programmas mērķis ir uzlabot informētību par zāļu drošuma apsvērumiem, tajā skaitā infekcijām (ieskaitot *herpes zoster* un smagas un oportūnistiskas infekcijas), vēnu trombemboliju (VTE), ļaundabīgiem audzējiem, nozīmīgiem nevēlamiem kardiovaskulāriem notikumiem (NNKN) un toksisku ietekmi uz augļa/embrija attīstību pēc nevēlamas zāļu iedarbības *in utero*.

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

Izglītojošajiem materiāliem ārstiem ir jāietver:

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

Brošūrā, kas paredzēta ārstam, jāiekļauj šādi galvenie elementi:

- Nodaļa par abrocitinibu, kurā aprakstītas lietošanas indikācijas un devas.
- Teksts veselības aprūpes speciālistiem (VAS), lai informētu pacientus par Pacientu kartītes nozīmi.
- Lietošana pacientiem vecumā no 65 gadiem.
 - Teksts, lai uzsvērtu riskus šiem pacientiem, kas saistīti ar 100 mg devas lietošanu.
- *Infekcijas (ieskaitot herpes zoster un smagas un oportūnistiskas infekcijas)*
 - Teksts par to, ka Cibinco nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvām, smagām sistēmiskām infekcijām.
 - Teksts par infekciju attīstības risku Cibinco lietošanas laikā.
 - Sīkāka informācija par infekciju attīstības riska samazināšanu, veicot specifiskus klīniskos pasākumus (kādi laboratoriskie izmeklējumi jāveic pirms Cibinco lietošanas uzsākšanas, TB skrīnings, B hepatīta un C hepatīta skrīnings, pacientu vakcinācija saskaņā ar vietējām vadlīnijām un Cibinco lietošanas pārtraukšana līdz infekcijas izārstēšanai, ja nenovēro atbildes reakciju pēc infekcijas standarta terapijas).
 - Teksts par atturēšanos no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas ārstēšanas laikā vai tieši pirms ārstēšanas ar Cibinco, ar novājinātu vakcīnu piemēriem.
 - Teksts ar ieteikumu pirms abrocitiniba parakstīšanas ņemt vērā infekciju riska faktorus, tostarp pacienta vecumu un diabēta esamību.
- *VTE*
 - Teksts par VTE attīstības risku Cibinco lietošanas laikā.
 - Riska faktoru piemēri, kas saistīti ar lielāku VTE risku pacientiem, un informācija par piesardzības ievērošanu abrocitiniba lietošanas laikā.
 - Teksts par nepieciešamību periodiski veikt pacientu atkārtotu izvērtējumu, lai novērtētu VTE riska izmaiņas.
 - Teksts par nepieciešamo rīcību, ja novērotas VTE klīniskās pazīmes, nekavējoties novērtēt veselības stāvokli un pārtraukt Cibinco lietošanu.
- *Ļaundabīgi audzēji*
 - Teksts par to, ka pacientiem, kuriem ir augsts ļaundabīgu audzēju attīstības risks, drīkst lietot abrocitinibu tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana, norādot piemērus, kuriem var būt augsts risks.
 - Atgādinājums pacientiem par periodisku ādas pārbaūžu nepieciešamību.
- *NNKN*
 - Teksts par to, ka pacientiem, kuriem ir augsts NNKN risks, drīkst lietot abrocitinibu tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana, norādot piemērus, kuriem var būt augsts risks.
 - Teksts par nepieciešamību noteikt lipīdu rādītāju līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas, 4 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma un turpmāk saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Lipīdu rādītāju noviržu gadījumā jārīkojas saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.
- *Toksiska ietekme uz embriju un augļa attīstību pēc nevēlamas iedarbības in utero*
 - Teksts par to, ka dati par Cibinco lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.
 - Sīkāka informācija par to, kā samazināt iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm reproduktīvā vecumā, pamatojoties uz šādiem aspektiem: Cibinco ir kontrindicēts grūtniecības laikā, sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās iekšķīgi lietotās Cibinco devas, kā arī pacientēm jāiesaka nekavējoties informēt VAS, ja ir aizdomas par grūtniecību vai ja grūtniecība ir apstiprināta.

Informācijas komplektam pacientiem ir jāietver:

- Lietošanas instrukcija
- Pacienta kartīte
- **Pacienta kartītē** ir jāietver šāda galvenā informācija:
 - Ārsta kontaktinformācija, kurš nozīmē Cibinco.
 - Teksts par to, ka pacientam vienmēr jānēsā sev līdzī Pacienta kartīte, un norādījumi par tās uzrādīšanu aprūpē iesaistītajiem VAS (t.i., ārstiem, kuri nav nozīmējuši Cibinco, neatliekamās palīdzības VAS utt.).
 - Teksts par Cibinco (t.i., kas tas ir un kādam nolūkam to lieto).
 - Infekciju risks
 - Infekcijas pazīmju/simptomu apraksts, kas pacientam jāzina, lai vērstos pēc medicīniskās palīdzības pie VAS.
 - Ieteikumi pacientiem un to aprūpē iesaistītajiem VAS par dzīvo vakcīnu lietošanas risku, saņemot tās ārstēšanas laikā vai tieši pirms ārstēšanas ar Cibinco, ar novājinātu vakcīnu piemēriem.
 - Asins recekļu risks vēnās vai plaušās
 - Pazīmju/simptomu apraksts gadījumos, kad vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija) ir asins recekļi, kas pacientam jāzina, lai vērstos pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības pie VAS.
 - Sirds slimības risks
 - Aprakstītas sirds slimības pazīmes/simptomi, kas pacientam ir jāzina, lai viņš varētu vērsties pēc palīdzības pie VAS.
 - Atgādinājums par vēža risku. Atgādinājums par ādas vēzi, lai pacienti informētu ārstu, ja viņi pamana ādas jaunveidojumus.
 - Specifiska riska apraksts pacientiem un to aprūpē iesaistītajiem VAS, ietverot šādus aspektus:
 - Nepieciešamība veikt laboratorisko uzraudzību, tai skaitā paaugstināta holesterīna līmeņa novērošanu.
 - Atgādinājums, ka jāizmanto kontracepcija, ka Cibinco lietošana ir kontrindicēta grūtniecības un zīdīšanas laikā un ka nepieciešams paziņot VAS, ja iestājas grūtniecība Cibinco lietošanas laikā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERA IEPAKOJUMAM UN PUDELES MARKĒJUMS 50 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinqo 50 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

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

Katra tablete satur 50 mg abrocitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kastīte blisterim
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
91 apvalkotā tablete

Pudele
14 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļāji.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Kastīte blisterim

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

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

EU/1/21/1593/005 91 apvalkotā tablete

Pudele

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

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cibinqo 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinžo 50 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERA IEPAKOJUMAM UN PUDELES MARKĒJUMS 100 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinqo 100 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

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

Katra tablete satur 100 mg abrocitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kastīte blisterim
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
91 apvalkotā tablete

Pudele
14 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Kastīte blisterim

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

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

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

Pudele

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

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cibinqo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI 100 MG TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinqo 100 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERA IEPAKOJUMAM UN PUDELES MARKĒJUMS 200 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinqo 200 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

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

Katra tablete satur 200 mg abrocitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kastīte blisterim
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
91 apvalkotā tablete

Pudele
14 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Kastīte blisterim
EU/1/21/1593/013 14 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1593/014 28 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1593/015 91 apvalkotā tablete

Pudele
EU/1/21/1593/011 14 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1593/012 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Cibinqo 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI 200 MG TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cibinžo 200 mg apvalkotās tabletes
abrocitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

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

abrocitinibum

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

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Cibinqo un kādam nolūkam to lieto

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

Cibinqo ir paredzēts vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta, saukta arī par atopisko ekzēmu, ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Samazinot Janus kināzes enzīmu aktivitāti, Cibinqo mazina ādas niezi un iekaisumu. Tas savukārt var mazināt miega traucējumus un citas atopiskās ekzēmas sekas, piemēram, trauksmi vai depresiju, un uzlabo vispārējo dzīves kvalitāti.

2. Kas Jums jāzina pirms Cibinqo lietošanas

Nelietojiet Cibinqo šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- ja Jums ir infekcija vai Jums bieži ir infekcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, izteiktāks nogurums nekā parasti vai zobu bojājumi, jo tās var būt infekcijas pazīmes. Cibinqo var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām un pastiprināt esošo infekciju vai palielināt jaunas infekcijas rašanās iespēju. Ja Jums ir diabēts vai esat 65 gadus vecs vai vecāks, pastāv lielāka iespēja iegūt infekcijas;
- ja Jums ir vai ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā kontaktā ar tuberkulozes slimnieku. Pirms ārstēšanas ar Cibinqo ārsts pārbaudīs, vai neslimojat ar tuberkulozi, un ārstēšanas laikā pārbaudes var atkārtot;
- ja Jums ir bijusi herpesvīrusa infekcija (jostas roze), jo Cibinqo lietošana var izraisīt atkārtotu infekcijas uzliesmojumu. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūslīšiem, jo tas var liecināt par jostas rozi;
- ja Jums ir bijis B vai C hepatīts;
- ja Jums nesen ir veikta vakcinācija (imunizācija) vai ja to plānojat – Cibinqo lietošanas laikā noteiktas vakcīnas (dzīvās vakcīnas) nav ieteicamas;
- ja Jums iepriekš ir bijuši asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija) vai Jums ir paaugstināts to attīstības risks (piemēram, Jums nesen bijusi plaša ķirurģiska operācija, ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus/hormonu aizstājterapiju, ja Jums vai Jūsu tuviem radniekiem ir atklāti asins recēšanas traucējumi). Ārsts ar Jums pārrunās, vai Cibinqo Jums ir piemērots. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī vai muguras augšdaļā, kājas vai rokas pietūkums, sāpes vai jutīgums kājā, kājas vai rokas apsārtums vai krāsas pārmaiņas, jo tas var liecināt par asins recekļiem vēnās;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, jo ārsts pārrunās ar Jums, vai Cibinqo Jums ir piemērots;
- ja Jums ir vai ir bijis vēzis, vai ja Jūs smēķējat vai agrāk esat smēķējis, jo ārsts pārrunās ar Jums, vai Cibinqo Jums ir piemērots;
- pacientiem, kuri lietoja Cibinqo, ir novērots nemelanomas ādas vēzis. Cibinqo lietošanas laikā ārsts var ieteikt Jums periodiski veikt ādas pārbaudes. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums parādās jauni ādas bojājumi vai mainās esošo bojājumu izskats, pastāstiet par to ārstam.

Papildu novērošanas pārbaudes

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

Bērni

Šīs zāles nav apstiprinātas lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem, jo Cibinqo drošums un ārstēšanas ieguvums šajā vecuma grupā līdz šim nav pierādīts.

Citas zāles un Cibinqo

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

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

- zāles sēnīšu izraisīto infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazolu), depresijas ārstēšanai (piemēram, fluoksetīnu vai fluvoksamīnu), insulta ārstēšanai (piemēram, tiklopidīnu), jo tās var pastiprināt Cibinqo blakusparādības;
- kuņģa skābes atvilkni (piemēram, antacīdus, famotidīnu vai omeprazolu), jo tie var mazināt Cibinqo daudzumu asinīs;
- depresiju (piemēram, citaloprāmu, klobazāmu vai escitaloprāmu), jo Cibinqo var pastiprināt to iedarbību;
- I tipa neurofibromatozi (piemēram, selumetinību), jo Cibinqo var pastiprināt tā iedarbību;
- sirds mazspēju (piemēram, digoksīnu) vai insultu (piemēram, dabigatrānu), jo Cibinqo var pastiprināt to iedarbību;
- krampjus (piemēram, S-mefenitoīnu), jo Cibinqo var pastiprināt tā iedarbību;

- trieku (piemēram, klopidoģrelu), jo Cibinqo var samazināt tā iedarbību;
- astmu, reimatoīdo artrītu vai atopisko dermatītu (piemēram, bioloģisko antivielu terapijas, zāles, kas kontrolē ķermeņa imūnās atbildes reakciju, piemēram, ciklosporīnu, citus Janus kināzes inhibitorus, piemēram, baricitinību, upadacitinību), jo tie var paaugstināt blakusparādību risku.

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

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

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

Grūtniecība, kontracepcija, barošana ar krūti un fertilitāte

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

Kontracepcija sievietēm

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cibinqo neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cibinqo satur laktozes monhidrātu un nātriju

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

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

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma var būt paaugstināts infekciju, sirdslēkmes un dažu vēža veidu risks. Ārsts var izlemt, ka Cibinqo Jums nav piemērots.

3. Kā lietot Cibinqo

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

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

Ieteicamā sākuma deva pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar ķermeņa masu vismaz 59 kg ir 100 mg vai 200 mg vienu reizi dienā, kā to nozīmējis Jūsu ārsts. Ārsts var palielināt vai samazināt devu atkarībā no tā, cik labi zāles darbojas.

Dažiem pacientiem nepieciešama mazāka sākuma deva un ārsts var ieteikt Jums lietot 100 mg vienu reizi dienā:

- ja esat vecumā no 65 gadiem;
- ja Jums ir noteiktas slimības vai medicīnisks stāvoklis;
- ja esat pusaudzis (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar ķermeņa masu no 25 kg līdz 58 kg.

Ja Jums ir mēreni vai smagi nieru darbības traucējumi vai ja Jums ir nozīmētas noteiktas citas zāles, sākuma deva var būt 50 mg vai 100 mg vienu reizi dienā. Jūs saņemsiet sākuma devu, ņemot vērā Jūsu vajadzības un slimības vēsturi vai veselības stāvokli, tādēļ šīs zāles vienmēr jālieto tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

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

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

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

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

Ja esat lietojis Cibinqo vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Cibinqo

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

Ja pārtraucat lietot Cibinqo

Nepārtrauciet Cibinqo lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

Citas blakusparādības

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

- Slikta dūša (nelabums)

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

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

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Cibinqo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cibinqo satur

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

Cibinġo ārējais izskats un iepakojums

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

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

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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