

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane
Cibinqo 100 mg tabletki powlekane
Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg abrocytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 1,37 mg laktozy jednowodnej.

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg abrocytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 2,73 mg laktozy jednowodnej.

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg abrocytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 5,46 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletka o długości około 11 mm i szerokości 5 mm z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 50” po drugiej stronie.

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane

Różowa, okrągła tabletka o średnicy około 9 mm z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 100” po drugiej stronie.

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletka o długości około 18 mm i szerokości 8 mm z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 200” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cibinqo jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 100 mg lub 200 mg raz na dobę w zależności od indywidualnej charakterystyki pacjenta:

- U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*) oraz nowotworu złośliwego zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4). Jeśli u pacjenta nie występuje wystarczająca odpowiedź na leczenie dawką 100 mg podawaną raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę.
- Dawka 200 mg raz na dobę może być odpowiednia u pacjentów nienależących do grupy podwyższonego ryzyka ŻChZZ, MACE ani nowotworu złośliwego, u których stwierdzono nasilenie choroby lub wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie dawką 100 mg raz na dobę. Po złagodzeniu objawów dawkę należy zmniejszyć do 100 mg raz na dobę. Jeśli złagodzenie objawów nie utrzymuje się po zmniejszeniu dawki można rozważyć ponowne jej zwiększenie do 200 mg raz na dobę. U młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała od 25 kg do < 59 kg zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę. Jeśli u pacjenta nie występuje wystarczająca odpowiedź na leczenie dawką 100 mg raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę. U młodzieży o masie ciała co najmniej 59 kg odpowiednia może być dawka początkowa 100 mg lub 200 mg raz na dobę.

Należy rozważyć najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą.

U pacjentów niewykazujących korzyści z leczenia po 24 tygodniach należy rozważyć jego przerwanie.

Produkt leczniczy Cibinqo można stosować w skojarzeniu z produktami do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry lub w monoterapii.

Tabela 1. Badania laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania

Badania laboratoryjne	Wytyczne dotyczące monitorowania	Postępowanie
Pełna morfologia krwi, w tym liczba płytek krwi, bezwzględna liczba limfocytów (ALC, ang. <i>absolute lymphocyte count</i>), bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, ang. <i>absolute neutrophil count</i>) i hemoglobina (Hb)	Przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania medycznego.	Płytki krwi: Jeśli liczba płytek krwi będzie wynosiła $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać.
		ALC: Jeśli ALC będzie wynosiła $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ALC będzie ponownie większa od tej wartości. Po potwierdzeniu leczenie należy zakończyć.
		ANC: Jeśli ANC będzie wynosiła $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ANC będzie ponownie większa od tej wartości.
		Hb: Jeśli stężenie Hb będzie wynosiło $< 8 \text{ g/dl}$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy stężenie Hb będzie ponownie większe od tej wartości.
Parametry lipidowe	Przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u pacjenta i zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego dotyczącymi hiperlipidemii.	Pacjentów należy monitorować zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego dotyczącymi hiperlipidemii.

Rozpoczęcie leczenia

Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosi $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ lub wartość stężenia hemoglobiny wynosi $< 10 \text{ g/dl}$ (patrz punkt 4.4).

Przerwanie dawkowania

Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, posocznica lub zakażenie oportunistyczne, należy rozważyć wstrzymanie dawkowania do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt 4.4).

Przerwanie dawkowania może być również konieczne u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, jak opisano w tabeli 1.

Pominięte dawki

W razie pominięcia dawki pacjentom należy zalecić przyjęcie tej dawki tak szybko, jak to możliwe, chyba że do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin. W takim przypadku pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następnie leczenie należy wznowić, przyjmując kolejną dawkę o planowej porze.

Interakcje

U pacjentów leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP2C19 i umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub silnymi inhibitorami CYP2C19 w monoterapii (np. fluwoksaminą, flukonazolem, fluoksetyną i tyklopidyną) zalecaną dawkę należy zmniejszyć o połowę, do 100 mg lub 50 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania z umiarkowanymi lub silnymi induktorami enzymów CYP2C19 i CYP2C9 (np. ryfampicyną, apalutamidem, efawirenzem, enzalutamidem, fenytoiną) (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (np. leki zobojętniające sok żołądkowy, inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H_2) należy rozważyć podanie dawki abrocytynibu równej 200 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, czyli u których szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosi od 60 do < 90 ml/min.

U pacjentów z umiarkowanymi (eGFR od 30 do < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek zalecaną dawkę abrocytynibu należy zmniejszyć o połowę, do 100 mg lub 50 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z ciężkimi (eGFR < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa to 50 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 100 mg (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania abrocytynibu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych terapii nerkozastępczej.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie abrocytynibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka to 100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cibinqo u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy przyjmować doustnie raz na dobę, wraz z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

U pacjentów, u których występują nudności, przyjmowanie tabletek wraz z posiłkiem może złagodzić nudności.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ tych sposobów podawania nie badano w badaniach klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktywne ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe, w tym gruźlica (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Abrocytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub długotrwale w przeszłości)
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Zakażenia / ciężkie zakażenia

U pacjentów leczonych abrocytynibem zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami w badaniach klinicznych były opryszczka zwykła, półpasiec i zapalenie płuc (patrz punkt 4.8).

Ze względu na ogólnie większą częstość zakażeń u osób w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą, podczas ich leczenia należy zachować ostrożność. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych abrocytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem ogólnoustrojowym nie wolno rozpoczynać leczenia (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia abrocytynibem stosunek korzyści do ryzyka należy rozważyć u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem
- narażonych na gruźlicę
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie
- mieszkających lub podróżujących po obszarach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic
- z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażenia.

Podczas leczenia abrocytynibem i po jego zakończeniu pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia. Pacjenta, u którego w trakcie leczenia rozwinie się nowe zakażenie, należy bezzwłocznie poddać pełnym badaniom diagnostycznym i rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Należy ściśle monitorować pacjenta a leczenie tymczasowo przerwać, jeśli pacjent nie będzie odpowiadać na standardowe metody leczenia.

Gruźlica

W badaniach klinicznych abrocytynibu zgłaszano przypadki gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poddać badaniom kontrolnym w kierunku gruźlicy. U pacjentów z terenów endemicznego występowania gruźlicy należy rozważyć przeprowadzanie takich badań corocznie. Abrocytynibu nie wolno podawać pacjentom z aktywną gruźlicą (patrz punkt 4.3). U pacjentów z nowo rozpoznaną utajoną gruźlicą lub wcześniej nieleczoną utajoną gruźlicą należy rozpocząć jej terapię zapobiegawczą przed rozpoczęciem leczenia niniejszym produktem.

Reaktywacja wirusa

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reaktywacji wirusów, w tym reaktywacji zakażenia wirusem *Herpes* (np. półpaśca, opryszczki zwykłej) (patrz punkt 4.8). Częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów leczonych dawką 200 mg, pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów z półpaścem w wywiadzie, pacjentów z potwierdzonym wynikiem ALC wynoszącym $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ przed zdarzeniem oraz u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry na początku badania (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta rozwinie się półpasiec, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia do czasu ustąpienia jego objawów.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy przeprowadzać badania kontrolne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego. Pacjenci z oznakami

aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (dodatnim wynikiem badania metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C) zostali wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.2). Pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność antygenów powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B oraz dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B poddawano badaniu na obecność DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Wykluczono pacjentów z wynikiem DNA HBV powyżej dolnej granicy oznaczalności. Pacjenci, u których wynik DNA HBV był ujemny lub poniżej dolnej granicy oznaczalności, mogli rozpocząć leczenie; monitorowano u nich poziom DNA HBV. W przypadku wykrycia DNA HBV należy skonsultować się z hepatologiem.

Szczepienia

Brak danych dotyczących odpowiedzi na szczepienia u pacjentów leczonych abrocytynibem. W trakcie leczenia lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem należy unikać szczepionek zawierających żywe, atenuowane wirusy. Przed rozpoczęciem terapii tym produktem leczniczym zaleca się wykonanie wszystkich szczepień, w tym szczepień profilaktycznych przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi w sprawie szczepień.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych abrocytynibem zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP) (patrz punkt 4.8).

W dużym randomizowanym badaniu klinicznym tofacytynibu (innego inhibitora JAK), prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, u pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększoną, zależną od dawki częstość ŻChZZ, w tym zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP), w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF.

U pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawce 200 mg obserwowano większą częstość ŻChZZ niż u pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg.

U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego [patrz również punkt 4.4 „Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)” i „Nowotwory złośliwe”] abrocytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia.

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ innymi niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego abrocytynib należy stosować z ostrożnością. Do czynników ryzyka ŻChZZ innych niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego zalicza się przebytą ŻChZZ, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi.

W trakcie leczenia abrocytynibem pacjentów należy poddawać okresowo ponownej ocenie w celu określenia zmian ryzyka ŻChZZ.

Należy niezwłocznie dokonać oceny pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ŻChZZ oraz przerwać leczenie abrocytynibem u pacjentów z podejrzeniem ŻChZZ, niezależnie od dawki.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

U pacjentów leczonych abrocytynibem zgłaszano przypadki MACE.

W dużym randomizowanym badaniu klinicznym tofacytynibu (innego inhibitora JAK), prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych

z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, większą częstość ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem, obserwowano w grupie leczonej tofacytynibem, w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF.

Dlatego u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, abrocycynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Nowotwory złośliwe [z wyłączeniem niemelanocytowego nowotworu skóry (NMSC)]

U pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym abrocycynib, zgłaszano przypadki chłoniaka i innych nowotworów złośliwych.

W dużym randomizowanym badaniu klinicznym tofacytynibu (innego inhibitora JAK), prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, większą częstość występowania nowotworów złośliwych, szczególnie raka płuca, chłoniaka i niemelanocytowego nowotworu skóry, obserwowano w grupie leczonej tofacytynibem, w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF.

U pacjentów otrzymujących abrocycynib w dawce 200 mg częstość nowotworów złośliwych (z wyłączeniem niemelanocytowego nowotworu skóry) była większa niż u pacjentów leczonych abrocycynibem w dawce 100 mg.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. obecna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w wywiadzie), abrocycynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Niemelanocytowe nowotwory skóry

U pacjentów leczonych abrocycynibem zgłaszano przypadki niemelanocytowych nowotworów skóry. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych ze zwiększonym ryzykiem nowotworu skóry, zaleca się wykonywanie okresowych badań skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

Potwierdzoną $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ i liczbę płytek krwi $< 50 \times 10/\text{mm}^3$ obserwowano u mniej niż 0,5% pacjentów w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów z liczbą płytek krwi $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ANC < 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ lub wartością stężenia hemoglobiny $< 10 \text{ g/dl}$ nie należy rozpoczynać leczenia abrocycynibem (patrz punkt 4.2). Pełną morfologię krwi należy monitorować po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia a następnie zgodnie z rutynową praktyką medyczną (patrz tabela 1).

Lipidy

W grupie pacjentów leczonych abrocycynibem zgłaszano zależne od dawki zwiększenie wartości parametrów lipidowych we krwi w porównaniu z wartościami w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Parametry lipidowe należy oceniać po około 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie indywidualnie u każdego pacjenta, zależnie od ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (patrz tabela 1). Nie określono wpływu zwiększenia wartości parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjentów z nieprawidłowymi parametrami

lipidowymi należy dalej monitorować i poddawać leczeniu zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, ze względu na znane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związane z hiperlipidemią.

Pacjenci w podeszłym wieku

Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku był podobny do tego w populacji dorosłych, przy czym zaobserwowano następujące odstępstwa: w porównaniu z młodszymi pacjentami u większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych zaistniała konieczność przerwania udziału w badaniach klinicznych i częściej występowały ciężkie działania niepożądane; u pacjentów w wieku 65 lat i starszych istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia niskich wartości liczby płytek krwi i ALC; częstość pólpaśca u pacjentów w wieku 65 lat i starszych była wyższa niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8). Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat są ograniczone.

Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko MACE, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń oraz zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, jak to obserwowano w szeroko zakrojonym randomizowanym badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK), abrocytynib należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Choroby autoimmunologiczne lub immunosupresyjne produkty lecznicze

Pacjenci z zaburzeniami odporności lub pacjenci, których krewni pierwszego stopnia mają dziedziczny niedobór odporności, zostali wykluczeni z badań klinicznych i brak informacji na ich temat.

Nie badano połączenia z immunomodulatorami biologicznymi, silnymi lekami immunosupresyjnymi, jak cyklosporyna, ani innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków z abrocytynibem, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka nadmiernej immunosupresji.

Substancje pomocnicze

Laktoza jednowodna

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abrocytynibu

Abrocytynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP2C19 i CYP2C9 oraz w mniejszym stopniu przez enzymy CYP3A4 i CYP2B6, a jego aktywne metabolity są wydalone przez nerki i są substratami transportera anionów organicznych 3 (OAT3). W związku z tym na ekspozycję na abrocytynib i (lub) jego aktywne metabolity mogą wpływać produkty lecznicze hamujące lub indukujące te enzymy i transporter. Dostosowywanie dawki, jeśli zachodzi taka potrzeba, podano w punkcie 4.2.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami CYP2C19 lub CYP2C9

W przypadku jednoczesnego podawania abrocytynibu w dawce 100 mg z fluwoksaminą (silnym inhibitorem CYP2C19 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A) lub flukonazolem (silnym inhibitorem

CYP2C19 i umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A) stopień ekspozycji na aktywną część cząsteczki abrocetynibu (patrz punkt 5.2) zwiększał się odpowiednio o 91% i 155%, w porównaniu z monoterapią (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z induktorami CYP2C19 lub CYP2C9

Podawanie 200 mg abrocetynibu po dawkach wielokrotnych w skojarzeniu z ryfampicyną, silnym induktorem enzymów CYP, powodowało zmniejszenie ekspozycji na aktywną część cząsteczki abrocetynibu o około 56% (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z inhibitorami OAT3

W przypadku jednoczesnego podawania abrocetynibu w dawce 200 mg z probenecydem, inhibitorem OAT3, ekspozycja na aktywną część cząsteczki abrocetynibu wzrastała o około 66%. Obserwacja ta nie jest jednak istotna klinicznie i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Jednoczesne stosowanie z produktami zwiększającymi pH w żołądku

Gdy abrocetynib w dawce 200 mg podawano jednocześnie z famotydyną (antagonistą receptora H_2) w dawce 40 mg, ekspozycja na aktywną część cząsteczki abrocetynibu zmniejszała się o około 35%. Nie badano wpływu zwiększenia pH w żołądku na farmakokinetykę abrocetynibu w przypadku stosowania z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy lub inhibitorami pompy protonowej (omeprazolem) i może on być podobny do obserwowanego dla famotydyny. U pacjentów leczonych jednocześnie produktami zwiększającymi pH w żołądku należy rozważyć podanie większej dawki dobowej równej 200 mg, ponieważ leki te mogą zmniejszać skuteczność abrocetynibu.

Potencjalny wpływ abrocetynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach interakcji, w których oceniano jednoczesne stosowanie z doustnymi produktami antykoncepcyjnymi (np. etynyloestradiolem i (lub) lewonorgestrem), nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu abrocetynibu.

W warunkach *in vitro* abrocetynib jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Podawanie eteksylanu dabigatranu (substratu P-gp) jednocześnie z pojedynczą dawką 200 mg abrocetynibu zwiększało wartości AUC_{inf} i C_{max} dabigatranu odpowiednio o około 53% i 40%, w porównaniu z monoterapią. Podczas jednoczesnego stosowania abrocetynibu z dabigatranem należy zachować ostrożność. Nie oceniano wpływu abrocetynibu na farmakokinetykę innych substratów P-gp. Należy jednak zachować ostrożność, gdyż poziom substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład digoksyny, może się zwiększyć.

W warunkach *in vitro* abrocetynib jest inhibitorem enzymu CYP2C19. Jednoczesne stosowanie abrocetynibu w dawce 200 mg raz na dobę z pojedynczą dawką 10 mg omeprazolu zwiększało wartości AUC_{inf} i C_{max} omeprazolu odpowiednio o około 189% i 134%, co wskazuje, że abrocetynib jest umiarkowanym inhibitorem enzymu CYP2C19. Należy zachować ostrożność podczas stosowania abrocetynibu jednocześnie z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanymi głównie przez enzym CYP2C19 (np. S-mefenytainą i kłopidogrelem). Może zaistnieć konieczność dostosowania dawki innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez enzym CYP2C19, zgodnie z ich drukami informacyjnymi (np. citalopramu, klobazamu, escitalopramu i selumetynibu).

Jednoczesne stosowanie abrocetynibu w dawce 200 mg raz na dobę z pojedynczą dawką 100 mg kofeiny zwiększało AUC_{inf} kofeiny o 40% przy braku wpływu na C_{max} , co sugeruje, że abrocetynib jest łagodnym inhibitorem enzymu CYP1A2. Nie można zalecić ogólnej modyfikacji dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Cibinqo. Kobiety w wieku rozrodczym należy zachęcać do odpowiedniego planowania i zapobiegania ciąży.

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania abrocytynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość. Stwierdzono, że abrocytynib powoduje śmiertelność zarodków i płodów u ciężarnych szczurów i królików, zmiany w układzie kostnym płodów u ciężarnych szczurów i królików oraz wpływa na przebieg porodu i rozwój okołopoporodowy u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Cibinqo jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności abrocytynibu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlęta karmione piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Abrocytynib był wydzielany do mleka karmiących samic szczura. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt i w związku z tym stosowanie produktu Cibinqo jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wyniki badań prowadzonych na szczurach sugerują, że doustne podawanie produktu Cibinqo może powodować czasowe zmniejszenie płodności u kobiet w wieku rozrodczym. Wpływ na płodność samic szczura był odwracalny miesiąc po zaprzestaniu podawania abrocytynibu w postaci doustnej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Cibinqo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: nudności (15,1%), ból głowy (7,9%), trądzik (4,8%), opryszczka zwykła (4,2%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (3,8%), wymioty (3,5%), zawroty głowy (3,4%) i ból w nadbrzuchu (2,2%). Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to zakażenia (0,3%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Łącznie 3848 pacjentów otrzymywało abrocytynib w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Spośród nich 3050 pacjentów (co odpowiada 5166 pacjentolatom ekspozycji) zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa. Zintegrowana analiza bezpieczeństwa obejmowała 1997 pacjentów przyjmujących abrocytynib w stałej dawce 200 mg oraz 1053 pacjentów przyjmujących stałą dawkę 100 mg. U 2013 pacjentów czas trwania ekspozycji wynosił co najmniej 48 tygodni. W celu oceny bezpieczeństwa abrocytynibu w porównaniu z placebo, na okres nieprzekraczający 16 tygodni zintegrowano pięć badań klinicznych z grupą kontrolną placebo (703 pacjentów otrzymywało dawkę 100 mg raz na dobę, 684 dawkę 200 mg raz na dobę, a 438 placebo).

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Zostały one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działanie niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		opryszczka zwykła ^a półpasiec ^b	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość limfopenia neutropenia ^c
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hiperlipidemia ^d
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe			żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^e
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty ból w nadbrzuszu	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej $> 5 \times \text{GGN}^f$	

a. w tym opryszczka jamy ustnej, opryszczka oczna, opryszczka narządów płciowych i opryszczkowe zapalenie skóry

b. w tym półpasiec oczny

c. neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i granulocytopenię

d. w tym dyslipidemia i hipercholesterolemia

e. w tym zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich

f. w tym zmiany wykryte w badaniach laboratoryjnych (patrz tekst poniżej)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, zakażenia zgłaszano u 27,4% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 34,9% i 34,8% pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce odpowiednio 100 mg i 200 mg. Większość zakażeń miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. Odsetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane w postaci zakażeń, w grupach otrzymujących dawki 200 mg i 100 mg wynosił, w porównaniu z placebo: opryszczka zwykła (4,2% i 2,8% w porównaniu z 1,4%), półpasiec (1,2% i 0,6% w porównaniu z 0%), zapalenie płuc (0,1% i 0,1% w porównaniu z 0%). Opryszczkę zwykłą obserwowano częściej u pacjentów, którzy cierpieli w przeszłości na opryszczkę zwykłą lub wyprysk opryszczkowy. Większość przypadków półpaśca obejmowała pojedynczy dermatom i nie miała ciężkiego nasilenia. Większość zakażeń oportunistycznych stanowiły przypadki półpaśca (0,70 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej abrocytynib w dawce 100 mg i 0,96 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej abrocytynib w dawce 200 mg), większość z nich stanowiły zakażenia skórne zlokalizowane w obrębie wielu dermatomów o nasileniu innym niż ciężkie. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych według stałych schematów dawkowania, w których abrocytynib podawano w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg, w tym w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość występowania półpaśca u pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg (4,36 na 100 pacjentolat) była większa niż u pacjentów leczonych dawką 100 mg (2,61 na 100 pacjentolat). Częstość występowania półpaśca była również większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (HR 1,76), pacjentów z półpaścem w wywiadzie (HR 3,41), pacjentów z ciężkim atopowym

zapaleniem skóry na początku badania (HR 1,17) oraz pacjentów z potwierdzonym wynikiem ALC wynoszącym $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ przed wystąpieniem półpaśca (HR 2,18) (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 1,81 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących placebo, 3,32 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg i 1,12 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych według stałych schematów dawkowania, w których abrocytynib podawano w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg, w tym biorących udział w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 2,20 na 100 pacjentolat dla dawki 100 mg i 2,48 na 100 pacjentolat dla dawki 200 mg. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były opryszczka zwykła, półpaśiec i zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych według stałych schematów dawkowania, w których abrocytynib podawano w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg, w tym w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość ZP wynosiła 0,21 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 200 mg i 0,05 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 100 mg. Częstość ZZG wynosiła 0,06 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 200 mg i 0,05 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 100 mg (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, leczenie wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem liczby płytek krwi. Maksymalny wpływ na liczbę płytek krwi obserwowano przez 4 tygodnie, po czym liczba ta wracała do wartości wyjściowej mimo kontynuowania leczenia. Potwierdzoną liczbę płytek wynoszącą $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ zgłoszono u 0,1% pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg i u 0 pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg lub placebo. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych według stałych schematów dawkowania, w których abrocytynib podawano w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg, w tym w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, odsetek pacjentów z potwierdzoną liczbą płytek krwi wynoszącą $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, w większości przypadków w 4. tygodniu, wyniósł 0,15 na 100 pacjentolat dla dawki 200 mg oraz 0 na 100 pacjentolat dla dawki 100 mg. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych odnotowano większy odsetek przypadków, w których liczba płytek krwi wynosiła $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (patrz punkt 4.4).

Limfopenia

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, potwierdzoną ALC wynoszącą $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ odnotowano u 0,3% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0% pacjentów leczonych dawką 100 mg lub otrzymujących placebo. Oba przypadki wystąpiły w pierwszych 4 tygodniach ekspozycji. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych według stałych schematów dawkowania, w których abrocytynib podawano w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg, w tym w ramach długoterminowego badania kontynuacyjnego, odsetek pacjentów z potwierdzoną ALC wynoszącą $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ wyniósł 0,34 na 100 pacjentolat dla dawki 200 mg i 0,05 na 100 pacjentolat dla dawki 100 mg, natomiast największy odsetek zaobserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 4.4).

Neutropenia

Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych według stałych schematów dawkowania, w których abrocytynib podawano w dawce 100 mg lub 200 mg, w tym w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość występowania potwierdzonej bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ wynosiła 0,03 na 100 pacjentolat dla dawki 200 mg oraz 0 na 100 pacjentolat dla dawki 100 mg.

Zwiększenie parametrów lipidowych

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, obserwowano w 4. tygodniu zależne od dawki zwiększenie stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-c, ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu

całkowitego i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-c, ang. *high-density lipoprotein cholesterol*) względem placebo. Stężenia te pozostawały zwiększone do ostatniej wizyty w okresie leczenia. Nie zaobserwowano znaczącej zmiany stosunku LDL do HDL u pacjentów leczonych abrocytynibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Zdarzenia związane z hiperlipidemią wystąpiły u 0,4% pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawce 100 mg, 0,6% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, znaczne zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ($> 5 \times \text{GGN}$) stwierdzono u 1,8% pacjentów otrzymujących placebo, 1,8% pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg i u 3,8% otrzymujących dawkę 200 mg. W większości przypadków zwiększenie tych wartości było przejściowe i nigdy nie prowadziło do przerwania leczenia.

Nudności

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, nudności zgłaszano u 1,8% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6,3% i 15,1% leczonych abrocytynibem w dawkach odpowiednio 100 mg i 200 mg. Leczenie przzerwano z powodu nudności u 0,4% pacjentów leczonych abrocytynibem. U 63,5% pacjentów mających nudności rozpoczęły się one w pierwszym tygodniu leczenia. Mediana czasu trwania nudności wyniosła 15 dni. Większość tych przypadków miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież

Łącznie 635 nastolatków (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) było leczonych abrocytynibem w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry, co odpowiada 1326,1 pacjentolat ekspozycji. Profil bezpieczeństwa obserwowany u młodzieży w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry był podobny do tego w populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych produkt Cibinqo podawano w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej maksymalnie 800 mg i 400 mg na dobę przez 28 dni. Działania niepożądane były porównywalne z obserwowanymi przy mniejszych dawkach. Nie zidentyfikowano swoistych działań toksycznych. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Nie ma swoistej odtrutki w razie przedawkowania tego produktu leczniczego.

Dane farmakokinetyczne, obejmujące również maksymalną pojedynczą dawkę doustną 800 mg, uzyskane u zdrowych dorosłych ochotników wskazują, że ponad 90% podanej dawki powinno być eliminowane w ciągu 48 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty dermatologiczne, środki przeciw zapaleniu skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów; kod ATC: D11AH08

Mechanizm działania

Abrocycynib jest inhibitorem kinazy janusowej 1. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami uczestniczącymi w przekazywaniu sygnałów wynikających z interakcji cytokin lub receptorów czynników wzrostu na błonie komórkowej, co wpływa na komórkowe procesy hematopoezy i funkcjonowania komórek odpornościowych. Działanie kinaz JAK polega na fosforylacji i aktywacji białek będących przetwornikami sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT, ang. *signal transducers and activators of transcription*), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Hamowanie JAK1 moduluje szlaki sygnałowe poprzez zapobieganie fosforylacji i aktywacji białek STAT.

W testach biochemicznych abrocycynib wykazuje selektywność wobec JAK1 względem 3 pozostałych izoform JAK, a mianowicie JAK2 (28-krotnie), JAK3 (> 340-krotnie) i kinazy tyrozynowej 2 (TYK2, 43-krotnie). W procesach komórkowych abrocycynib preferencyjnie hamuje indukowaną cytokinami fosforylację STAT przez pary sygnałowe z udziałem JAK1, a oszczędza przekazywanie sygnałów przez pary JAK2/JAK2 lub JAK2/TYK2. Znaczenie selektywnego hamowania enzymatycznego określonych enzymów JAK, które miałyby wpływ na efekt kliniczny, nie jest obecnie znane.

Działanie farmakodynamiczne

Biomarkery kliniczne

Leczenie abrocycynibem pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wiązało się z zależną od dawki redukcją poziomu biomarkerów stanu zapalnego w surowicy [interleukiny 31 (IL-31), interleukiny 22 (IL-22), liczby eozynofili oraz chemokiny regulowanej grasicą i aktywacją (TARC)] i (lub) sygnalizacji JAK1 [liczba komórek NK (ang. *natural killer*) i białko 10 indukowane interferonem gamma (IP-10)]. Niekiedy obserwowano obie te zmiany [białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP)]. Zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Średnia bezwzględna liczba limfocytów zwiększała się przed upływem 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia abrocycynibem i powracała do wartości wyjściowych przed upływem 9. miesiąca leczenia. U większości pacjentów ALC utrzymywała się w zakresie referencyjnym. Leczenie abrocycynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem liczby limfocytów B i zależnym od dawki zmniejszeniem liczby komórek NK. Znaczenie kliniczne tych zmian liczby limfocytów B i komórek NK jest nieznane.

Elektrofizjologia serca

Wpływ abrocycynibu na odstęp QTc badano u osób, które otrzymały abrocycynib w pojedynczej dawce supratherapeutycznej wynoszącej 600 mg, w badaniu klinicznym oceniającym efekty działania leku na repolaryzację komórek serca (ang. *thorough QT study*), prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz grupą kontrolną, która otrzymywała inną substancję czynną. Obserwowano zależne od stężenia abrocycynibu wydłużenie odstępu QTc; średnia wartość (90% przedział ufności) wydłużenia odstępu QTc wyniosła 6,0 (4,52; 7,49) ms, co wskazuje, że abrocycynib w badanej dawce nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocycynibu zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze standardowymi metodami leczenia miejscowego oceniano przez okres 12–16 tygodni w 3 kluczowych badaniach klinicznych III fazy z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział 1616 pacjentów (MONO-1, MONO-2 i COMPARE).

Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocytynibu w monoterapii przez 52 tygodnie (z możliwością wdrożenia leczenia ratunkowego pacjentów z zaostrzeniem choroby) oceniano u 1233 pacjentów w badaniu klinicznym III fazy, z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (REGIMEN). Pacjenci biorący udział w tych 4 badaniach byli w wieku 12 lat i starsi, z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, określonym (na początku badania, przed randomizacją) na podstawie następujących ocen nasilenia choroby: ≥ 3 punktów według ogólnej oceny badacza (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*), ≥ 16 punktów według wskaźnika powierzchni i nasilenia egzemy (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*), zajęcia $\geq 10\%$ powierzchni ciała przez zmiany skórne oraz ≥ 4 punktów w skali numerycznej oceny największego świądu [PP-NRS, ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*]. Do włączenia do badania kwalifikowali się pacjenci, u których wcześniej wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, lub leczenie miejscowe z medycznego punktu widzenia było niewskazane, lub którzy przeszli terapię ogólnoustrojową. Wszyscy pacjenci kończący badania nadrzędne kwalifikowali się do długoterminowego badania kontynuacyjnego EXTEND.

Charakterystyka pacjentów

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) i otwartym badaniu z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia (REGIMEN) we wszystkich grupach od 41,4% do 51,1% pacjentów stanowiły kobiety, od 59,3% do 77,8% pacjentów było rasy białej, od 15,0% do 33,0% rasy azjatyckiej, a od 4,1% do 8,3% rasy czarnej. Średni wiek pacjentów wynosił od 32,1 do 37,7 lat. Do badań przyjęto łącznie 134 pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W badaniach od 32,2% do 40,8% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA równy 4 (ciężkie atopowe zapalenie skóry), a od 41,4% do 59,5% było poddawanych wcześniejszemu leczeniu ogólnoustrojowemu z powodu atopowego zapalenia skóry. Średni wyjściowy wskaźnik EASI wynosił od 28,5 do 30,9, wyjściowy wynik w skali PP-NRS od 7,0 do 7,3, a wyjściowy wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) od 14,4 do 16,0.

Odpowiedź kliniczna

12-tygodniowe badania dotyczące monoterapii (MONO-1, MONO-2) oraz 16-tygodniowe badanie dotyczące terapii skojarzonej (COMPARE)

U znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawkach 100 mg lub 200 mg raz na dobę, uzyskano oba pierwszorzędowe punkty końcowe w 12. lub 16. tygodniu, którymi były wyniki 0 lub 1 w skali IGA i (lub) EASI-75, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz tabela 3 i tabela 4).

U znacznie większego odsetka pacjentów leczonych abrocytynibem w dawkach 100 mg lub 200 mg raz na dobę osiągnięto co najmniej 4-punktową poprawę w skali PP-NRS, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Poprawę tę zaobserwowano już w 2. tygodniu i utrzymywała się ona do 12. tygodnia (rycina 1).

W badaniu COMPARE wykazano wyższość kliniczną abrocytynibu w dawce 200 mg wobec dupilumabu w 2. tygodniu u odsetka pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 4-punktową poprawę w skali PP-NRS oraz znacznie wyższe odpowiedzi na leczenie pod względem świądu, obserwowane już w 4. dniu po pierwszej dawce.

Efekty leczenia osiągnięte w podgrupach (na przykład w podziale ze względu na masę ciała, wiek, płeć, rasę i wcześniejsze ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne) w badaniach MONO-1, MONO-2 i COMPARE pokrywały się z wynikami w całej badanej populacji.

Tabela 3. Wyniki skuteczności abrocytynibu stosowanego w monoterapii w 12. tygodniu

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12. tydzień			12. tydzień		
	Monoterapia abrocytynibem			Monoterapia abrocytynibem		
	200 mg QD N = 154	100 mg QD N = 156		200 mg QD N = 155	100 mg QD N = 158	
	PBO N = 77					
	PBO N = 78					
	% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (95% CI)					
IGA 0 lub 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)

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); EASI = wskaźnik powierzchni i nasilenia egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*); IGA = ogólna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*); N = liczba pacjentów zrandomizowanych; PBO = placebo; PP-NRS = numeryczna skala oceny największego świądu (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*); QD = raz na dobę

- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według IGA, to osoby z wynikiem w 5-punktowej skali równym 0 (skóra czysta) lub 1 (skóra prawie czysta) i redukcją punktów w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 .
- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź EASI-75, to osoby z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika EASI w stosunku do wartości wyjściowych.
- Osoby, u których uzyskano odpowiedź w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.
- Abrocytynib stosowany w monoterapii.
- Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

Tabela 4. Wyniki skuteczności abrocytynibu w połączeniu z leczeniem miejscowym w 12. i 16. tygodniu

	COMPARE ^d							
	12. tydzień				16. tydzień			
	Abrocytynib + leki miejscowe		PBO + leki miejscowe N = 131	DUP + leki miejscowe N = 243	Abrocytynib + leki miejscowe		PBO + leki miejscowe N = 131	DUP + leki miejscowe N = 243
	200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238			200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238		
	% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (95% CI)							
IGA 0 lub 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)

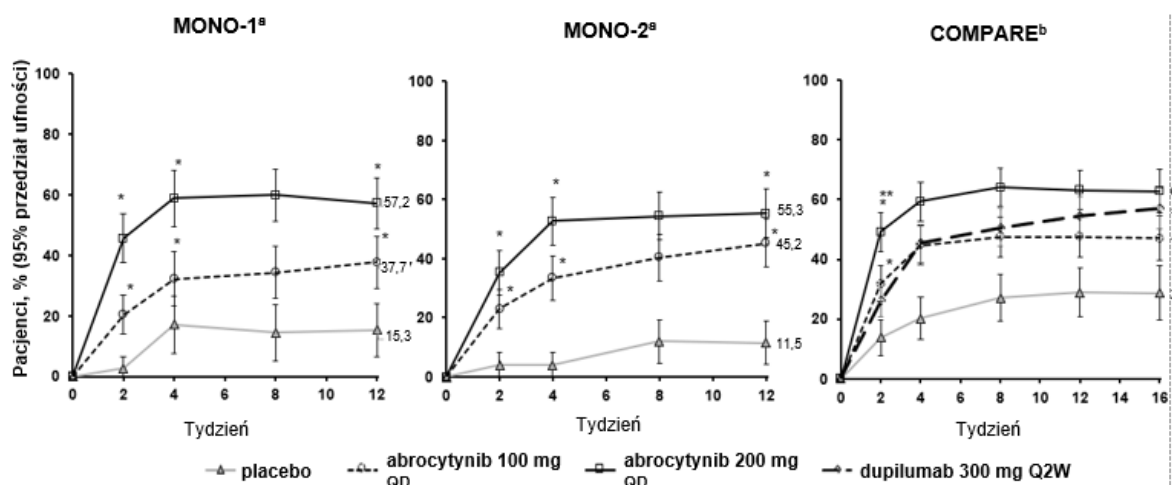
Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); DUP = dupilumab; EASI = wskaźnik powierzchni i nasilenia egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*); IGA = ogólna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*); N = liczba zrandomizowanych pacjentów; PBO = placebo; PP-NRS = numeryczna skala oceny największego świądu (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*); QD = raz na dobę

- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według IGA, to osoby z wynikiem w 5-punktowej skali równym 0 (skóra czysta) lub 1 (skóra prawie czysta) i redukcją punktów w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 .
- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź EASI-75, to osoby z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika EASI w stosunku do wartości wyjściowych.
- Osoby, u których uzyskano odpowiedź w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.
- Abrocytynib stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego.
- Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

Odsetek pacjentów, u których wraz z upływem czasu uzyskano odpowiedź na leczenie w skali

PP-NRS4 w badaniach MONO-1, MONO-2 i COMPARE, przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1. Odsetek pacjentów, u których wraz z upływem czasu uzyskano odpowiedź na leczenie w skali PP-NRS4 w badaniach MONO-1, MONO-2 i COMPARE



Skróty: PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; QD = raz na dobę; Q2W = co 2 tygodnie

Osoby, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.

a. Abrocetynib stosowany w monoterapii.

b. Abrocetynib stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego.

* Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

** Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z dupilumabem.

Wyniki dotyczące stanu zdrowia

W obu badaniach dotyczących monoterapii (MONO-1 i MONO-2), jak również w badaniu dotyczącym terapii skojarzonej (COMPARE) abrocetynib powodował znaczącą poprawę wyników zgłaszanych przez pacjentów, w tym dotyczących świądu, snu (SCORAD Sleep VAS), objawów atopowego zapalenia skóry (POEM), jakości życia (DLQI) oraz objawów zaburzeń lękowych i depresji (HADS), do których nie wprowadzono korekty uwzględniającej liczebność, w 12. tygodniu w porównaniu z placebo (patrz tabela 5).

Tabela 5. Zgłaszane przez pacjentów wyniki leczenia abrocytynibem w monoterapii oraz w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego w 12. tygodniu

	Monoterapia						Leczenie skojarzone		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + leki miejscowe	100 mg QD + leki miejscowe	PBO + leki miejscowe
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, zmiana wobec wartości wyjściowej (95% CI)	-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)
Poprawa w skali DLQI o ≥ 4 punkty, % pacjentów z odpowiedzią	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, zmiana wobec wartości wyjściowej (95% CI)	-10,6* (-11,8; -9,4)	-6,8* (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0* (-12,1; -9,8)	-8,7* (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)	-12,6* (-13,6; -11,7)	-9,6* (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
HADS Anxiety (lęki), zmiana wobec wartości wyjściowej (95% CI)	-2,1* (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7* (-2,2; -1,2)	-1,6* (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,6* (-2,0; -1,2)	-1,2* (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
HADS Depression (depresja), zmiana wobec wartości wyjściowej (95% CI)	-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)

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); DLQI = *Dermatology Life Quality Index*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*; N = liczba zrandomizowanych pacjentów; PBO = placebo; POEM = *Patient-Oriented Eczema Measure*; QD = raz na dobę; SCORAD = ocena objawów atopowego zapalenia skóry; VAS = wizualna skala analogowa

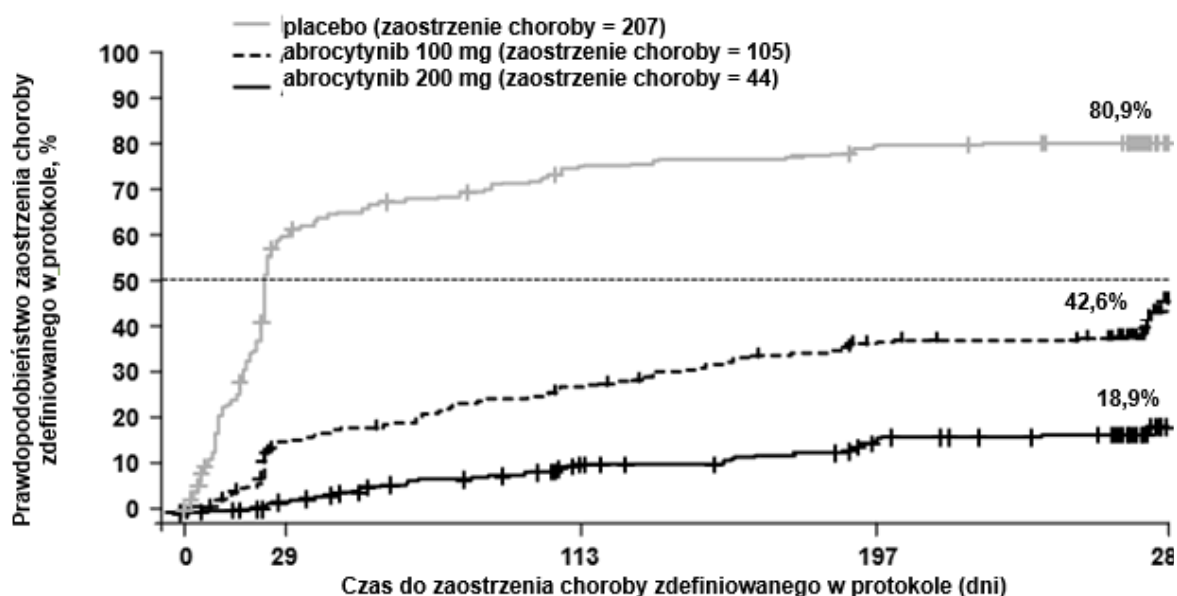
* Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność.

Otwarte badanie z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia (REGIMEN)

Łącznie 1233 pacjentów w otwartym badaniu klinicznym otrzymywało abrocytynib w dawce 200 mg raz na dobę w 12-tygodniowej fazie wstępnej. Spośród nich 798 pacjentów (64,7%) spełniło kryteria odpowiedzi na leczenie [zdefiniowane jako uzyskanie odpowiedzi według IGA (wynik 0 lub 1) oraz EASI-75] i zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo (267 pacjentów), abrocytynib w dawce 100 mg raz na dobę (265 pacjentów) lub abrocytynib w dawce 200 mg raz na dobę (266).

Leczenie ciągłe (200 mg nieprzerwanie) i leczenie podtrzymujące indukcję (200 mg przez 12 tygodni, a następnie 100 mg) zapobiegało zaostrzeniu choroby z prawdopodobieństwem odpowiednio 81,1% i 57,4%, w porównaniu z 19,1% wśród pacjentów, u których wstrzymano leczenie (przypisano losowo do grupy otrzymującej placebo) po 12-tygodniowej indukcji. Trzystu pięćdziesięciu jeden (351) pacjentów, w tym 16,2% otrzymujących dawkę 200 mg, 39,2% dawkę 100 mg i 76,4% placebo, otrzymywało jednocześnie lek doraźny w postaci 200 mg abrocytynibu w skojarzeniu z produktem leczniczym do stosowania miejscowego.

Rycina 2. Czas do zaostrzenia choroby zdefiniowanego w protokole



Abrocytynib stosowany w monoterapii.

Zaostrzenie zdefiniowane w protokole = utrata co najmniej 50% odpowiedzi EASI w 12. tygodniu oraz wynik IGA wynoszący 2 lub więcej.

Kontrolowana pod względem liczebności wartość $p < 0,0001$; dawka 200 mg w porównaniu z placebo; dawka 100 mg w porównaniu z placebo; dawka 200 mg w porównaniu z dawką 100 mg.

Skuteczność długoterminowa

Pacjentów spełniających warunki, którzy ukończyli pełny okres leczenia w kwalifikującym badaniu nadrzędnym (np. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), brano pod uwagę do włączenia do długoterminowego badania kontynuacyjnego EXTEND. Pacjenci otrzymywali w nim abrocytynib w skojarzeniu ze standardowymi metodami leczenia miejscowego lub w monoterapii. Pacjenci, którzy zostali wcześniej zrandomizowani do grup otrzymujących produkt leczniczy w dawce 100 mg albo 200 mg raz na dobę w badaniach nadrzędnych, w badaniu EXTEND kontynuowali leczenie tą samą dawką co w badaniu nadrzędnym. W badaniu EXTEND pacjenci byli leczeni w warunkach podwójnie ślepej próby do czasu zakończenia badania nadrzędnego, a następnie w warunkach pojedynczo ślepej próby (badaczom, ale nie pacjentom, ujawniono przydzieloną terapię).

Wśród pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po 12 tygodniach leczenia i którzy przystąpili do badania EXTEND, u większości odpowiedź utrzymywała się w 96. tygodniu leczenia skumulowanego dla obu dawek abrocytynibu [64% i 72% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1), 87% i 90% dla EASI-75 oraz 75% i 80% dla odpowiedzi w skali PP-NRS4, w grupach otrzymujących dawkę odpowiednio 100 mg raz na dobę albo 200 mg raz na dobę].

Wśród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia i którzy przystąpili do badania EXTEND, u pewnego odsetka uzyskano odpowiedź o późnym początku do 24. tygodnia (względem wartości wyjściowej) kontynuowanego leczenia abrocytynibem [25% i 29% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1) oraz 50% i 57% dla EASI-75, w grupach otrzymujących dawkę odpowiednio 100 mg raz na dobę albo 200 mg raz na dobę]. U pacjentów z częściową odpowiedzią w 12. tygodniu istniało większe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści z leczenia w 24. tygodniu niż u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w 12. tygodniu.

Pacjenci otrzymujący dupilumab w badaniu COMPARE, a następnie włączeni do badania EXTEND, zostali zrandomizowani do grup otrzymujących abrocytynib w dawkach 100 mg albo 200 mg raz na dobę (po przystąpieniu do badania EXTEND). Wśród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dupilumab, znaczna część uzyskała odpowiedź po upływie 12 tygodni od zmiany na abrocytynib [34% i 47% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1) oraz 68% i 80% dla EASI-75, w grupach otrzymujących dawkę odpowiednio 100 mg raz na dobę albo 200 mg raz na dobę].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań abrocytynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu atopowego zapalenia skóry (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowego stosowania abrocytynibu w monoterapii oceniano w 2 badaniach klinicznych III fazy, z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (MONO-1, MONO-2), w których wzięło udział 124 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo 52-tygodniowego stosowania abrocytynibu w monoterapii (z możliwością leczenia doraźnego u pacjentów z zaostrzeniem choroby) oceniano również w otwartym badaniu z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia (REGIMEN), w którym wzięło udział 246 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat. W badaniach tych wyniki w podgrupie młodzieży pokrywały się z wynikami w całej badanej populacji.

Skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowego stosowania abrocytynibu w skojarzeniu ze standardowymi metodami leczenia miejscowego oceniano w badaniu klinicznym III fazy, z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (TEEN). Wzięło w nim udział 287 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik według IGA ≥ 3 , wskaźnik EASI ≥ 16 , zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała i wynik w skali PP-NRS ≥ 4 podczas wizyty początkowej przed randomizacją. Do włączenia kwalifikowali się pacjenci, u których wcześniej uzyskano niewystarczającą odpowiedź lub którzy byli poddawani leczeniu ogólnoustrojowemu.

Charakterystyka pacjentów

W badaniu TEEN, we wszystkich leczonych grupach, 49,1% stanowiły kobiety, 56,1% pacjentów było rasy białej, 33,0% rasy azjatyckiej, a 6,0% rasy czarnej. Mediana wieku wynosiła 15 lat, a odsetek pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (wynik 4 według IGA) stanowił 38,6%.

Wyniki 12-tygodniowego stosowania abrocytynibu w badaniach zbiorczych MONO-1 i MONO-2 oraz w badaniu TEEN przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki oceny skuteczności u młodzieży w badaniach zbiorczych MONO-1 i MONO-2 oraz w badaniu TEEN						
	MONO-1 i MONO-2 (zbiorcze)			TEEN^d		
	Abrocytynib 200 mg QD	Abrocytynib 100 mg QD	Placebo	Abrocytynib 200 mg QD	Abrocytynib 100 mg QD	Placebo
IGA 0 lub 1^a						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^e	41,6 ^e	24,5
95% CI	(18,1; 44,4)	(10,5; 33,5)	(0,0; 20,2)	(36,1; 56,4)	(31,3; 51,8)	(15,8; 33,2)
EASI-75^b						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0 ^e	68,5 ^e	41,5
95% CI	(42,2; 70,3)	(30,2; 57,8)	(0,0; 20,2)	(62,9; 81,2)	(58,9; 78,2)	(31,5; 51,4)
PP-NRS4^c						
N	36	42	22	74	76	84
%	61,1	28,6	9,1	55,4 ^e	52,6	29,8
95% CI	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); EASI = wskaźnik powierzchni i nasilenia egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*); IGA = ogólna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*); N = liczba zrandomizowanych pacjentów; PP-NRS = numeryczna skala oceny największego świądu (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*); QD = raz na dobę

- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według IGA, to osoby z wynikiem w 5-punktowej skali równym 0 (skóra czysta) lub 1 (skóra prawie czysta) i redukcją punktów w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 .
- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź EASI-75, to osoby z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika EASI w stosunku do wartości wyjściowych.

- c. Osoby, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.
- d. Abrocetynyb stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego.
- e. Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

U większości młodzieży, u której uzyskano odpowiedź po 12 tygodniach leczenia i która przystąpiła do długoterminowego badania kontynuującego EXTEND, odpowiedź utrzymywała się w 96. tygodniu leczenia skumulowanego dla obu dawek abrocetynybu [62% i 78% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1), 89% i 93% dla EASI-75 oraz 77% i 76% dla PP-NRS4 odpowiednio dla dawek 100 mg i 200 mg raz na dobę].

U pewnego odsetka młodzieży, u której nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia i która przystąpiła do badania EXTEND, uzyskano odpowiedź o późnym początku do 24. tygodnia (względem wartości wyjściowej) kontynuowanego leczenia abrocetynybem dla obu dawek abrocetynybu [34% i 28% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1) oraz 41% i 55% dla EASI-75 odpowiednio dla dawek 100 mg i 200 mg raz na dobę].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abrocetynyb jest dobrze wchłaniany, po podaniu doustnym stopień jego wchłaniania wynosi ponad 91%, a bezwzględna biodostępność około 60%. Wchłanianie abrocetynybu po podaniu doustnym jest szybkie i maksymalne stężenie w osoczu osiągane w ciągu godziny. Po podaniu raz na dobę stężenie stacjonarne abrocetynybu w osoczu jest osiągane w ciągu 48 godzin. Zarówno C_{max} , jak i AUC abrocetynybu zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie do 200 mg. Jednoczesne podawanie abrocetynybu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na abrocetynyb (AUC i C_{max} wzrosły odpowiednio o około 26% i 29%, natomiast T_{max} wydłużył się o 2 godziny). W badaniach klinicznych abrocetynyb podawano niezależnie od posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji abrocetynybu wynosi około 100 l. W przybliżeniu 64%, 37% i 29% odpowiednio krążącego abrocetynybu oraz jego aktywnych metabolitów M1 i M2 wiąże się z białkami osocza. Abrocetynyb i jego aktywne metabolity są równomiernie rozprowadzane między krwinki czerwone i osocze.

Metabolizm

W metabolizmie abrocetynybu *in vitro* pośredniczy kilka enzymów CYP: CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) i CYP2B6 (~6%). W badaniu z radioznakowaniem produktu leczniczego, prowadzonym z udziałem ludzi, abrocetynyb był dominującym związkiem krążącym we krwi, z głównie 3 monohydroksylowymi metabolitami polarnymi, zidentyfikowanymi jako M1 (3-hydroksypropyl), M2 (2-hydroksypropyl) i M4 (pirolidonowa pochodna pirymidyny). W stanie stacjonarnym M2 i M4 są głównymi metabolitami, a M1 jest mniej znaczący. Spośród trzech krążących metabolitów M1 i M2 charakteryzują się podobnymi profilami hamowania JAK co abrocetynyb, natomiast M4 był nieaktywny farmakologicznie. Aktywność farmakologiczną abrocetynybu przypisuje się ekspozycji na niezwiązaną cząsteczkę macierzystą (~60%), jak też na M1 (~10%) i M2 (~30%), w krążeniu ogólnoustrojowym. Suma ekspozycji na niezwiązany abrocetynyb, M1 i M2, wszystkie wyrażone w jednostkach molowych i skorygowane o względną siłę działania, jest określana jako aktywna część cząsteczki abrocetynybu.

W badaniach interakcji z substratami BCRP i OAT3 (np. rozuwastatyną), MATE1/2K (np. metforminą), CYP3A4 (np. midazolamem) i CYP2B6 (np. efawirenzem) nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu abrocetynybu.

Eliminacja

Okres półtrwania abrocytynibu w fazie eliminacji wynosi około 5 godzin. Główną drogą eliminacji abrocytynibu są mechanizmy klirensu metabolicznego, przy czym mniej niż 1% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Metabolity abrocytynibu, M1, M2 i M4, są wydalone głównie z moczem i są substratami transportera OAT3.

Szczególne populacje pacjentów

Masa ciała, płeć, genotyp, rasa i wiek

Masa ciała, płeć, genotyp CYP2C19 i CYP2C9, rasa i wiek nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na abrocytynib (patrz punkt 4.2).

Młodzież (w wieku od ≥ 12 do < 18 lat)

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w średnich ekspozycjach na abrocytynib w stanie stacjonarnym u młodzieży w porównaniu z dorosłymi, przy standardowej masie ciała.

Dzieci (w wieku < 12 lat)

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych. Nie ustalono jeszcze farmakokinetyki abrocytynibu u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu dotyczącym zaburzeń czynności nerek u pacjentów z ciężkimi ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) i umiarkowanymi (eGFR od 30 do $< 60 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek stwierdzono wzrost AUC_{inf} aktywnej części cząsteczki o odpowiednio około 191% i 110%, w porównaniu z wartościami u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$) (patrz punkt 4.2). Nie ustalono farmakokinetyki abrocytynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników obserwowanych w innych grupach pacjentów oczekuje się jednak, że u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do $< 90 \text{ ml/min}$) ekspozycja na aktywną część cząsteczki będzie zwiększona o maksymalnie 70%. Zwiększenie ekspozycji o maksymalnie 70% nie ma znaczenia klinicznego, ponieważ w badaniach klinicznych fazy II i III skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocytynibu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($n = 756$) były porównywalne z obserwowanymi w populacji ogólnej. Wskaźnik eGFR u poszczególnych pacjentów oszacowano za pomocą wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*).

Nie badano stosowania abrocytynibu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych terapii nerkozastępczej (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych III fazy nie oceniano stosowania abrocytynibu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których wyjściowy klirens kreatyniny wynosił poniżej 40 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (klasa C w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby obserwowano odpowiednio zmniejszenie o około 4% i zwiększenie o około 15% AUC_{inf} aktywnej części cząsteczki, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Zmiany te nie są istotne klinicznie i w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania abrocytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3) ani u pacjentów z dodatnim wynikiem testu w kierunku aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

W badaniach nieklinicznych obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów oraz zmniejszenie wielkości i (lub) zagęszczenia komórek limfoidalnych narządów i (lub) tkanek układu odpornościowego i krwiotwórczego, co przypisywano właściwościom farmakologicznym (hamowaniu JAK) abrocytynibu.

W badaniach toksyczności, w których abrocytynib podawano przez maksymalnie miesiąc szczurom w wieku porównywalnym z ludzkim wiekiem ≥ 12 lat, w obrazie mikroskopowym zauważono dystrofię kości, uznaną za przemijającą i odwracalną. Marginesy ekspozycji, przy których nie stwierdzano zmian w kościach, były od 5,7 do 6,1 razy większe od wartości AUC u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*), wynoszącej 200 mg. Ani w 6-miesięcznym badaniu toksyczności prowadzonym na szczurach (do 25-krotności AUC u ludzi przy MRHD 200 mg), ani w badaniach toksyczności prowadzonych na makakach *cynomolgus* (w wieku porównywalnym z ludzkim wiekiem ≥ 8 lat; do 30-krotności AUC u ludzi przy MRHD 200 mg) nie obserwowano zmian w kościach, dla żadnej dawki.

Genotoksyczność

Abrocytynib nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenności bakteryjnej (teście Ames). W badaniu mikrojąder w szpiku kostnym szczura, prowadzonym *in vivo*, abrocytynib nie wykazywał działania aneugenicznego ani klastogennego.

Rakotwórczość

Abrocytynib nie wykazywał działania rakotwórczego, gdy był podawany 6-miesięcznym myszom Tg.rasH2 w dawkach doustnych nieprzekraczających 75 mg/kg mc./dobę i 60 mg/kg mc./dobę odpowiednio u samic i samców. W dwuletnim badaniu rakotwórczości, przy podawaniu najmniejszej badanej dawki, u szczurzyca zaobserwowano zwiększoną częstość grasiczaka łagodnego. W związku z tym najmniejszą dawkę wywołującą działania niepożądane (LOAEL, z ang. *lowest-observed-adverse-effect level*) ustalano u samic przy ekspozycji równej 0,6 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg. U samców największą dawkę bez obserwowanych działań niepożądanych (NOAEL, ang. *no-observed-adverse-effect level*) ustalono przy ekspozycji równej 13-krotności AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg. Znaczenie występowania grasiczaka łagodnego dla ludzi jest nieznane.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Abrocytynib nie miał wpływu na płodność mężczyzn ani spermatogenezę. Abrocytynib oddziaływał na płodność kobiet (mniejszy wskaźnik płodności, utrata ciałek żółtych i miejsc implantacji oraz obumarcie zarodka po implantacji), ale nie odnotowano jego wpływu na płodność przy ekspozycji równej 1,9 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg. Te działania były odwracalne miesiąc po zaprzestaniu leczenia.

W badaniach rozwoju zarodka i płodu ani u szczurów, ani u królików nie zaobserwowano wad rozwojowych płodu. W badaniu rozwoju zarodka i płodu u ciężarnych królików zauważono wpływ na przeżycie zarodka i płodu przy najmniejszej badanej dawce i ekspozycji równej 0,14 AUC u ludzi dla niezwiązanej frakcji leku, przy MRHD 200 mg. W miotach zaobserwowano częstsze występowanie nieskostniałych paliczków i stępów kończyn tylnych oraz paliczków kończyn przednich, przy czym wpływ na paliczki kończyn przednich ujawnił się przy ekspozycji wynoszącej 0,14 AUC u ludzi dla niezwiązanej frakcji leku, przy MRHD 200 mg.

Pomimo, że w badaniu rozwoju zarodka i płodu u ciężarnych szczurzyca zaobserwowano zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu, przy MRHD 200 mg i ekspozycji wynoszącej 10-krotność AUC u ludzi nie było takiego przypadku. U płodów odnotowano większą częstość zmian szkieletowych w krótkich 13. żebrach, zredukowane wyrostki po stronie brzusznej, pogrubiłe żebra i nieskostniałe kości

śródstopia, ale nie zaobserwowano żadnego takiego przypadku przy ekspozycji równej 2,3 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego prowadzonym na szczurzych zauważono dystocję skutkującą przedłużonym porodem, a potomstwo charakteryzowało się mniejszą masą ciała i krótszą przeżywalnością pourodzeniową. Nie obserwowano toksyczności matczynej ani rozwojowej u matek i potomstwa przy ekspozycji równej 2,3 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg.

Podawanie abrocytynibu młodym szczurom, począwszy od 10. dnia po urodzeniu (porównywalnego z wiekiem 3-miesięcznego niemowlęcia), skutkowało niepożądanymi zmianami kostnymi w obrazie mikroskopowym i makroskopowym, w tym nieprawidłową rotacją kończyn przednich lub tylnych, złamaniami i (lub) nieprawidłowościami głowy kości udowej przy ekspozycji $\geq 0,8$ AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg. Podawanie abrocytynibu młodym szczurom, począwszy od 21. dnia po urodzeniu i starszym (porównywalnego z wiekiem 2-letniego i starszego dziecka), nie było związane ze zmianami kostnymi w obrazie mikroskopowym ani makroskopowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna (E460i)
Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341ii)
Glikolan sodowy skrobi
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Makrogol (E1521)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych.

Blister z polichlorku winylidenu (PVDC), pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych.

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane

Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych.

Blister z PVDC, pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych.

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych.

Blister z PVDC, pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem abrocytynibu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu, w tym zakażeń (jak półpasiec oraz ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych), żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), nowotworów złośliwych, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz toksyczności dla zarodka i płodu po ekspozycji *in utero*.

Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, gdzie abrocytynib jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać lub wydawać abrocytynib, jak również pacjenci i opiekunowie, którzy będą go stosować, miały dostęp do lub otrzymały następujące pakiety edukacyjne:

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Ulotkę dołączoną do opakowania
- Broszurę dla lekarza
- Kartę pacjenta (KP)

Broszura dla lekarza powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Punkt z informacjami na temat wskazania oraz dawkowania abrocytynibu.
- Informacje przeznaczone dla fachowego personelu medycznego dotyczące znaczenia KP.
- Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych
 - Informacja podkreślająca ryzyko u tych pacjentów oraz stosowania dawki 100 mg
- *Zakażenia (w tym półpasiec oraz ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne)*
 - Informacja, że produktu Cibinqo nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi.
 - Informacja na temat ryzyka zakażeń podczas leczenia produktem Cibinqo.
 - Szczegółowe informacje na temat zmniejszania ryzyka zakażeń za pomocą określonego postępowania klinicznego (na przykład, oznaczenie których parametrów laboratoryjnych jest wymagane przed rozpoczęciem leczenia produktem Cibinqo, badanie w kierunku gruźlicy, badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, szczepienia zgodnie z lokalnymi wytycznymi oraz przerwanie podawania produktu Cibinqo przy braku odpowiedzi pacjenta na standardowe leczenie zakażenia do czasu ustąpienia objawów zakażenia).
 - Informacja, że bezpośrednio przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy unikać stosowania żywych, atenuowanych szczepionek, wraz z ich przykładami.
 - Informacja zalecająca uwzględnienie czynników ryzyka zakażeń podczas przepisywania abrocytynibu, w tym osobom w podeszłym wieku i z cukrzycą.
- *ŻChZZ*
 - Informacja na temat ryzyka ŻChZZ podczas leczenia produktem Cibinqo.
 - Przykłady czynników ryzyka, które mogą narazić pacjenta na zwiększone ryzyko ŻChZZ przy których należy zachować ostrożność podczas stosowania abrocytynibu.
 - Informacja, że pacjentów należy okresowo poddawać ponownej ocenie w celu określenia zmian ryzyka ŻChZZ.
 - Informacja dotycząca odpowiedzi w przypadku wystąpienia klinicznych objawów ŻChZZ, w tym niezwłocznej oceny oraz konieczności odstawienia produktu Cibinqo.
- *Nowotwory złośliwe*
 - Informacja, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nowotworu złośliwego abrocytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia, z przykładami pacjentów, którzy mogą być w grupie wysokiego ryzyka.
 - Przypomnienie o konieczności wykonywania okresowych badań skóry.
- *Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)*
 - Informacja, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka MACE abrocytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia, z przykładami pacjentów, którzy mogą być w grupie wysokiego ryzyka.
 - Informacje, że przed rozpoczęciem leczenia, po 4 tygodniach terapii, a następnie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej należy monitorować stężenie lipidów. Stężenie lipidów należy regulować zgodnie z wytycznymi klinicznymi.
- *Toksyczność dla zarodka i płodu po ekspozycji in utero*
 - Informacje, że brak jest danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Cibinqo u kobiet w ciąży.
 - Szczegółowe informacje na temat sposobów zmniejszania ryzyka ekspozycji w okresie ciąży na następującej podstawie: produkt Cibinqo jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić skuteczne metody antykoncepcji zarówno podczas leczenia, jak i przez miesiąc po zaprzestaniu doustnego przyjmowania produktu Cibinqo. Pacjentkom należy również doradzić, aby natychmiast poinformowały swojego lekarza, jeśli sądzą, że mogą być w ciąży, lub jeśli są w ciąży.

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:

- Ulotkę dołączoną do opakowania
- Kartę pacjenta
- **Karta pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt Cibinqo.
 - Informacje, że każdy pacjent powinien mieć przy sobie KP przez cały czas i przedstawiać ją osobom należącym do fachowego personelu medycznego zaangażowanym w opiekę nad nim (to znaczy lekarzom nieprowadzącym leczenia produktem Cibinqo, fachowemu personelowi medycznemu z pogotowia ratunkowego itp.).
 - Informacje na temat leku Cibinqo (czyli co to jest lek Cibinqo i w jakim celu się go stosuje).
 - Ryzyko zakażeń
 - Opis objawów zakażeń, które pacjent musi znać, aby mógł zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego:
 - Informacje dla pacjentów i fachowego personelu medycznego o ryzyku stosowania żywych szczepionek bezpośrednio przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Cibinqo, wraz z ich przykładami.
 - Ryzyko zakrzepów krwi w żyłach lub płucach:
 - Opis objawów zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepicy żył głębokich) lub w płucach (zatorowości płucnej), o których pacjent musi wiedzieć, aby mógł niezwłocznie zwrócić się o pomoc do lekarza.
 - Ryzyko choroby serca:
 - Opis objawów choroby serca, o których pacjent musi wiedzieć, aby mógł niezwłocznie zwrócić się o pomoc do lekarza.
 - Przypomnienie o ryzyku nowotworu złośliwego. W kontekście nowotworu złośliwego skóry – przypomnienie, aby pacjent poinformował lekarza, jeśli zauważy nową zmianę skórną.
 - Opis poszczególnych zagrożeń w celu uświadomienia pacjenta i fachowego personelu medycznego zaangażowanego w opiekę nad nim, w tym:
 - Informacja o konieczności przeprowadzania badań laboratoryjnych, w tym monitorowania wysokiego stężenia cholesterolu.
 - Przypomnienie o stosowaniu antykoncepcji oraz informacja, że produkt Cibinqo jest przeciwwskazany w okresie ciąży, jak też, że jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Cibinqo, powinna poinformować o tym swojego lekarza.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO NA BLISTRY I ETYKIETA BUTELKI ZAWIERAJĄCEJ TABLETKI 50 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane
abrocytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 50 mg abrocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną (dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko z blistrami

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

91 tabletek powlekanych

Butelka

14 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**Pudełko z blistrami**

EU/1/21/1593/003 14 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/004 28 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/005 91 tabletek powlekanych

Butelka

EU/1/21/1593/001 14 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/002 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Cibinqo 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY ZAWIERAJĄCE TABLETKI 50 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane
abrocytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pon., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO NA BLISTRY I ETYKIETA BUTELKI ZAWIERAJĄCEJ TABLETKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane
abrocytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 100 mg abrocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną (dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko z blistrami

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

91 tabletek powlekanych

Butelka

14 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**Pudełko z blistrami**

EU/1/21/1593/008 14 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/009 28 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/010 91 tabletek powlekanych

Butelka

EU/1/21/1593/006 14 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/007 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Cibinqo 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY ZAWIERAJĄCE TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane
abrocytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pon., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO NA BLISTRY I ETYKIETA BUTELKI ZAWIERAJĄCEJ TABLETKI 200 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane
abrocytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 200 mg abrocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną (dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko z blistrami

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

91 tabletek powlekanych

Butelka

14 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**Pudełko z blistrami**

EU/1/21/1593/013 14 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/014 28 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/015 91 tabletek powlekanych

Butelka

EU/1/21/1593/011 14 tabletek powlekanych

EU/1/21/1593/012 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Cibinqo 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY ZAWIERAJĄCE TABLETKI 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane
abrocytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pon., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane
Cibinqo 100 mg tabletki powlekane
Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

abrocytynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki lekarz przekaze pacjentowi kartę pacjenta, zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent musi wiedzieć. Należy nosić tę kartę przy sobie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cibinqo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cibinqo
3. Jak przyjmować lek Cibinqo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cibinqo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cibinqo i w jakim celu się go stosuje

Lek Cibinqo zawiera substancję czynną abrocytynib. Należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinaz janusowych, które pomagają łagodzić stan zapalny. Działanie tego leku polega na zmniejszaniu aktywności w organizmie enzymu o nazwie „kinaza janusowa”, zaangażowanego w procesy zapalne.

Lek Cibinqo przeznaczony jest do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które jest znane także pod nazwą wyprysk atopowy. Zmniejszając aktywność kinaz janusowych, lek Cibinqo uśmierza swędzenie i stany zapalne skóry. Działanie to z kolei może łagodzić zaburzenia snu i inne następstwa atopowego zapalenia skóry, w tym zaburzenia lękowe i depresję, oraz poprawia ogólną jakość życia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cibinqo

Kiedy nie przyjmować leku Cibinqo

- jeśli pacjent ma uczulenie na abrocytynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym gruźlica.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie choroby wątroby.

- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią (patrz punkt „Ciąża, antykoncepcja, karmienie piersią i płodność”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cibinqo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta występuje zakażenie lub pacjent ma skłonność do zakażeń. Jeśli u pacjenta wystąpią gorączka, zranienia, uczucie zwiększonego zmęczenia lub problemy stomatologiczne, należy powiedzieć o tym lekarzowi, gdyż mogą to być objawy zakażenia. Lek Cibinqo może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, jak również może nasilić objawy istniejącego zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego. Jeśli pacjent choruje na cukrzycę albo jest w wieku 65 lat lub starszy, może być bardziej narażony na zakażenia.
- pacjent choruje lub chorował na gruźlicę albo miał bliski kontakt z osobą na nią chorą. Lekarz zleci przeprowadzenie badań w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem stosowania leku Cibinqo i może zlecić ich powtórzenie w trakcie leczenia.
- pacjent był kiedykolwiek zakażony wirusem *Herpes* (miał półpasiec), gdyż lek Cibinqo może przyczynić się ponownie do takiego zakażenia. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta pojawi się bolesna wysypka z pęcherzami, ponieważ może to być objawem półpaśca.
- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło zapalenie wątroby typu B lub C.
- pacjent niedawno został poddany szczepieniu lub planuje szczepienie (uodpornienie) — gdyż stosowanie niektórych szczepionek (żywych szczepionek) nie jest zalecane podczas leczenia lekiem Cibinqo.
- u pacjenta wystąpiły wcześniej zakrzepy krwi w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) lub w płucach (zator płucny) lub jest on w grupie zwiększonego ryzyka ich wystąpienia (na przykład jeśli niedawno przeszedł duży zabieg chirurgiczny, stosuje antykoncepcję hormonalną lub hormonalną terapię zastępczą, jeśli u pacjenta lub jego bliskich krewnych stwierdzono zaburzenia krzepnięcia krwi). Lekarz omówi z pacjentem, czy lek Cibinqo jest dla niego odpowiedni. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi nagła duszność lub trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub górnej części pleców, obrzęk nogi lub ręki, ból lub tkliwość nogi albo zaczerwienienie lub przebarwienie nogi lub ręki, gdyż mogą to być objawy zakrzepów żylnych.
- pacjent ma lub miał chorobę serca. Lekarz omówi z pacjentem, czy lek Cibinqo jest dla niego odpowiedni.
- u pacjenta występuje lub występował rak, pacjent pali tytoń obecnie lub palił go w przeszłości. Lekarz omówi z pacjentem, czy lek Cibinqo jest dla niego odpowiedni.
- u pacjentów przyjmujących lek Cibinqo obserwowano przypadki niemelanocytowego nowotworu skóry. Lekarz może zalecić regularne badania skóry podczas stosowania leku Cibinqo. Jeśli pojawią się nowe zmiany skórne w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu albo zmieni się wygląd istniejących zmian, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Dodatkowe badania kontrolne

Lekarz zleci przeprowadzenie badań krwi przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Cibinqo i, jeśli zajdzie taka potrzeba, może odpowiednio dostosować jego dawkę.

Dzieci

Ten lek nie został zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, gdyż bezpieczeństwo i korzyści związane ze stosowaniem leku Cibinqo nie zostały jeszcze ustalone.

Cibinqo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności, przed rozpoczęciem stosowania leku Cibinqo, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu:

- zakażeń grzybiczych (np. flukonazol), depresji (np. fluoksetynę lub fluwoksaminę), udaru (np. tyklopidynę), gdyż mogą one nasilać działania niepożądane leku Cibinqo.
- refluksu żołądkowego (np. leki zobojętniające sok żołądkowy, famotydynę lub omeprazol), ponieważ mogą one wpływać na zmianę stężenia leku Cibinqo we krwi.

- depresji (np. citalopram, klobazam lub escitalopram), ponieważ lek Cibinqo może nasilać ich działanie.
- nerwiakowłóknikowości typu 1 (np. selumetynib), ponieważ lek Cibinqo może nasilać jego działanie.
- niewydolności serca (np. digoksyne) lub udaru (np. dabigatran), gdyż lek Cibinqo może nasilać działanie tych leków.
- drgawek (np. S-mefenytoinę), ponieważ lek Cibinqo może nasilać jej działanie.
- udaru (np. kłopidogrel), ponieważ lek Cibinqo może osłabiać jego działanie.
- astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów lub atopowego zapalenia skóry (np. terapię biologiczną przeciwciałami, leki kontrolujące odpowiedź immunologiczną organizmu, np. cyklosporynę, inne inhibitory kinaz janusowych, np. barycynib lub upadacytynib), ponieważ mogą one zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

Lekarz może zalecić unikanie lub zaprzestanie zażywania leku Cibinqo, jeśli pacjent przyjmuje niektóre leki stosowane w leczeniu:

- gruźlicy (np. ryfampicynę), drgawek (np. fenytoinę), raka prostaty (np. apalutamid lub enzalutamid) lub zakażenia wirusem HIV (np. efawirenz), gdyż mogą one osłabiać skuteczność leku Cibinqo.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta lub jeśli pacjent nie jest tego pewien, przed rozpoczęciem stosowania leku Cibinqo należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża, antykoncepcja, karmienie piersią i płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Cibinqo i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Lekarz może doradzić pacjentce odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna stosować leku Cibinqo, ponieważ może on wywierać negatywny wpływ na rozwój płodu. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub sądzi, że mogła zajść w ciążę podczas leczenia.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku Cibinqo w okresie karmienia piersią, gdyż nie wiadomo, czy przenika do mleka ludzkiego i ma wpływ na niemowlę. Lekarz powinien uzgodnić z pacjentką, czy będzie ona karmić piersią, czy stosować ten lek.

Płodność

Lek Cibinqo może powodować tymczasowe zmniejszenie płodności u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Cibinqo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Cibinqo zawiera laktozę jednowodną i sól

Jeżeli lekarz stwierdził u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed zażyciem tego leku należy skonsultować się z lekarzem.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się zasadniczo za „wolny od sodu”.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakażeń, zawału serca i niektórych typów nowotworów złośliwych. Lekarz może zdecydować, że lek Cibinqo nie jest dla pacjenta odpowiedni.

3. Jak przyjmować lek Cibinqo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Cibinqo ma postać tabletek do przyjmowania doustnego. Może on być przyjmowany jednocześnie z innymi lekami do leczenia egzemy (wyprysków), które podaje się na skórę, albo samodzielnie.

Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała co najmniej 59 kg to 100 mg lub 200 mg raz na dobę, zgodnie z zaleceniem lekarza. Lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę w zależności od skuteczności leczenia.

Niektórzy pacjenci wymagają mniejszej dawki początkowej i w związku z tym lekarz może przepisać dawkę wynoszącą 100 mg raz na dobę:

- pacjentom w wieku 65 lat lub starszym
- pacjentom, u których występują, obecnie lub w przeszłości, pewne choroby
- młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 25–58 kg.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia z nerek o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim albo jeśli pacjentowi przepisane zostały pewne inne leki, dawka początkowa będzie wynosić 50 mg lub 100 mg raz na dobę. Dawka początkowa zostanie ustalona w zależności od potrzeby i historii choroby lub stanu zdrowia pacjenta, dlatego zawsze należy przyjmować ten lek zgodnie z zaleceniami lekarza.

Po rozpoczęciu leczenia lekarz może dostosować dawkę do skuteczności leku i ewentualnych działań niepożądanych. Jeżeli lek okaże się skuteczny, dawka może zostać zmniejszona. Jeśli w wynikach badań krwi stwierdzona zostanie mała liczba krwinek białych lub płytek krwi, leczenie może również zostać przerwane tymczasowo lub całkowicie zaprzestane.

Lekarz może również podjąć decyzję o zakończeniu leczenia, jeśli po 24-tygodniowym stosowaniu leku Cibinqo brak będzie poprawy klinicznej.

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy dzielić, kruszyć ani żuć tabletek przed połyknięciem, gdyż może to zmienić ilość leku, jaka przedostanie się do organizmu.

Tabletkę można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli podczas stosowania tego leku u pacjenta wystąpią nudności (mdłości), pomocne może być przyjmowanie leku z posiłkiem. Aby nie zapomnieć o przyjęciu leku, zaleca się, aby zażywać go codziennie o tej samej porze.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Cibinqo

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Cibinqo należy skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić niektóre z działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku Cibinqo

- W razie pominięcia dawki należy ją przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, chyba że do kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.
- Jeśli do kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki i wziąć kolejną o zaplanowanej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Cibinqo

Nie należy przerywać przyjmowania leku Cibinqo bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi i uzyskać pomoc medyczną:

- pólpasiec, bolesna wysypka z pęcherzami i gorączką
- zakrzepy krwi w płucach, nogach lub w obrębie miednicy, które objawiają się bolesnym obrzękiem nóg, bólem w klatce piersiowej lub dusznością.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- Nudności (mdłości)

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Opryszczka i inne rodzaje zakażeń wirusem opryszczki pospolitej
- Wymioty
- Ból brzucha
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Trądzik
- Wzrost aktywności enzymu zwanego fosfokinazą kreatynową, wykryty w badaniu krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Zapalenie płuc
- Mała liczba płytek krwi wykazana w badaniu krwi
- Mała liczba krwinek białych wykazana w badaniu krwi (limfocyty i neutrofile)
- Wysokie stężenie cholesterolu we krwi wykazane w badaniu krwi (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cibinqo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, butelce i blistrze foliowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cibinqo

- Substancją czynną leku jest abrocytynib.
Każda tabletka 50 mg zawiera 50 mg abrocytynibu.
Każda tabletka 100 mg zawiera 100 mg abrocytynibu.
Każda tabletka 200 mg zawiera 200 mg abrocytynibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460i), wapnia wodorofosforan bezwodny (E341ii), glikolan sodowy skrobi, magnezu stearynian (E470b).
Otoczka: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol (E1521), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (E172) (patrz punkt 2 „Cibinqo zawiera laktozę jednowodną i sól”).

Jak wygląda lek Cibinqo i co zawiera opakowanie

Tabletki Cibinqo 50 mg to różowe, owalne tabletki o długości około 11 mm i szerokości około 5 mm, z napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 50” po drugiej.

Tabletki Cibinqo 100 mg to różowe, okrągłe tabletki o średnicy około 9 mm z napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 100” po drugiej.

Tabletki Cibinqo 200 mg to różowe, owalne tabletki o długości około 18 mm i szerokości około 8 mm, z napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 200” po drugiej.

Tabletki 50 mg, 100 mg i 200 mg są pakowane w blistry z polichlorku winylidenu (PVDC) z folią aluminiową pokrywającą lub butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek. Każda butelka zawiera 14 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

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

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących abrocytynibu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących neutropenii, uwzględniających dwa przypadki ustąpienia działania niepożądanego po odstawieniu produktu leczniczego oraz dwa dodatkowe zgłoszenia ponownego wystąpienia działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu, wraz z danymi z badań klinicznych oraz danymi z badań nieklinicznych, w których obserwowano wpływ na liczbę neutrofili u szczurów, a także biorąc pod uwagę potencjalny efekt klasy, komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających abrocytynib.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących abrocytynibu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) abrocytynib pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.