

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete
Cibinqo 100 mg filmsko obložene tablete
Cibinqo 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg abrocitiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,37 mg laktoze monohidrata.

Cibinqo 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg abrocitiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,73 mg laktoze monohidrata.

Cibinqo 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg abrocitiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5,46 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, približno 11 mm dolga in 5 mm široka ovalna tableta z vtisnjeno oznako "PFE" na eni strani in "ABR 50" na drugi strani.

Cibinqo 100 mg filmsko obložene tablete

Rožnata okrogla tableta premera približno 9 mm z vtisnjeno oznako "PFE" na eni strani in "ABR 100" na drugi strani.

Cibinqo 200 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, približno 18 mm dolga in 8 mm široka ovalna tableta z vtisnjeno oznako "PFE" na eni strani in "ABR 200" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cibinqo je indicirano za zdravljenje zmernega do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopijskega dermatitisa.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 100 mg ali 200 mg enkrat na dan glede na značilnosti posameznega bolnika:

- Pri bolnikih z večjim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE – major adverse cardiovascular events) in maligne bolezni je priporočljiv začetni odmerek 100 mg (glejte poglavje 4.4). Če se bolnik ne odzove ustrezno na 100 mg enkrat na dan, lahko odmerek povečate na 200 mg enkrat na dan.
- Odmerek 200 mg enkrat na dan je lahko primeren pri bolnikih, pri katerih ni večjega tveganja za VTE, MACE in maligne bolezni z velikim bremenom bolezni, ali pri bolnikih z nezadostnim odzivom na odmerek 100 mg enkrat na dan. Ko je bolezen pod nadzorom, je treba odmerek zmanjšati na 100 mg enkrat na dan. Če bolezen po zmanjšanju odmerka ni več pod nadzorom, lahko razmislite o ponovnem zdravljenju z odmerkom 200 mg enkrat na dan. Pri mladostnikih (starih od 12 let do 17 let) s telesno maso od 25 kg do < 59 kg je priporočljiv začetni odmerek 100 mg enkrat na dan. Če se bolnik ne odzove ustrezno na 100 mg enkrat na dan, lahko odmerek povečate na 200 mg enkrat na dan. Pri mladostnikih s telesno maso vsaj 59 kg je lahko primeren začetni odmerek 100 mg ali 200 mg enkrat na dan.

Pri vzdrževalnem zdravljenju je treba razmisliti o najmanjšem učinkovitem odmerku.

Pri bolnikih, ki po 24 tednih ne kažejo znakov terapevtske koristi, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zdravilo Cibinqo lahko uporabljamo z zdravili za topikalno zdravljenje atopijskega dermatitisa ali brez njih.

Preglednica 1. Laboratorijske meritve in navodila za spremljanje

Laboratorijske meritve	Navodila za spremljanje	Ukrepi
Celotna krvna slika, vključno s številom trombocitov, absolutnim številom limfocitov (ALC – absolute lymphocyte count), absolutnim številom nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) in hemoglobinom (Hb)	Pred začetkom zdravljenja, 4 tedne po začetku in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnikov.	Trombociti: Če je število trombocitov $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, moramo zdravljenje ukiniti.
		ALC: Če je vrednost ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, moramo zdravljenje začasno prekiniti in ga lahko ponovno uvedemo, ko je ALC znova nad to vrednostjo. Če vrednost potrdimo, moramo zdravljenje ukiniti.
		ANC: Če je vrednost ANC $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, moramo zdravljenje začasno prekiniti in ga lahko ponovno uvedemo, ko je ANC znova nad to vrednostjo.
		Hb: Če je vrednost Hb $< 8 \text{ g/dl}$, moramo zdravljenje začasno prekiniti in ga lahko ponovno uvedemo, ko je Hb znova nad to vrednostjo.
Parametri lipidov	Pred začetkom zdravljenja, 4 tedne po začetku in nato glede na bolnikovo tveganje za srčno-žilno bolezen in klinične smernice za hiperlipidemijo.	Bolnike je treba spremljati v skladu s kliničnimi smernicami za hiperlipidemijo.

Začetek zdravljenja

Zdravljenja ne smemo uvesti pri bolnikih s številom trombocitov $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, absolutnim številom limfocitov (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ali vrednostjo hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (glejte poglavje 4.4).

Začasna prekinitve odmerjanja

Če se pri bolniku pojavi resna okužba, sepsa ali oportunistična okužba, je treba razmisliti o začasni prekinitvi odmerjanja, dokler okužba ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Za obvladovanje nenormalnih vrednosti laboratorijskih preiskav bo morda potrebna začasna prekinitve odmerjanja, kot je opisano v preglednici 1.

Izpuščeni odmerki

Če bolniki izpustijo odmerek, jim je treba svetovati, naj odmerek vzamejo čim prej, razen če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur; v tem primeru bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka. Nato je treba z odmerjanjem nadaljevati po običajnem razporedu.

Medsebojna delovanja

Pri bolnikih, ki prejemajo dvojne močne zaviralce CYP2C19 in zmerne zaviralce CYP2C9, ali samo močne zaviralce CYP2C19 (npr. fluvoksamin, flukonazol, fluoksetin in tiklopidin), je treba priporočeni odmerek zmanjšati za polovico na 100 mg oziroma 50 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z zmernimi ali močnimi induktorji encimov CYP2C19/CYP2C9 (npr. rifampicin, apalutamid, efavirenz, enzalutamid, fenitoin) ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za zmanjševanje kisline (npr. antacide, zaviralce protonske črpalke in antagonist receptorjev H₂), je treba razmisliti o odmerku 200 mg abrocitiniba enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro ledvic, tj. z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate) od 60 do < 90 ml/min, ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno (eGFR od 30 do < 60 ml/min) okvaro ledvic je treba priporočeni odmerek abrocitiniba zmanjšati za polovico na 100 mg oziroma 50 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo (eGFR < 30 ml/min) okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 50 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 100 mg (glejte poglavje 5.2).

Abrocitiniba niso preučevali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD – end-stage renal disease), ki prejemajo nadomestno ledvično zdravljenje.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebno. Abrocitinib je kontraindiciran pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let in več, je priporočeni odmerek 100 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Cibinqo pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je treba jemati peroralno enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavlja navzea, lahko jemanje tablet skupaj s hrano izboljša navzeo.

Tablete je treba pogoltniti cele z vodo in jih ne smemo razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti, saj teh načinov jemanja v kliničnih preskušanjih niso preučevali.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivne resne sistemske okužbe, vključno s tuberkulozo (TB) (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara jeter (glejte poglavje 4.2).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Abrocitinib se sme pri naslednjih bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja:

- pri bolnikih, starih 65 let in več;
- pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. trenutni ali nekdanji dolgoletni kadilci);
- pri bolnikih z dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi).

Okužbe/resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli abrocitinib, so poročali o resnih okužbah. Najpogostejše resne okužbe v kliničnih študijah so bile herpes simpleks, herpes zoster in pljučnica (glejte poglavje 4.8).

Ker je incidenca okužb pri starejših bolnikih in populaciji s sladkorno boleznijo na splošno večja, je pri zdravljenju starejših bolnikov in bolnikov s sladkorno boleznijo potrebna previdnost. Pri bolnikih, starih 65 let in več, se sme abrocitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenja ne smemo uvesti pri bolnikih z aktivno resno sistemsko okužbo (glejte poglavje 4.3).

Pred uvedbo abrocitiniba je treba pretehtati tveganja in koristi zdravljenja pri bolnikih:

- s kronično ali ponavljajočo se okužbo;
- ki so bili izpostavljeni TB;
- z resno ali oportunistično okužbo v anamnezi;
- ki so živeli na območjih z endemično TB ali endemičnimi mikozi ali so potovali na takšna območja;
- z osnovnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko dovzetni za okužbo.

Bolnike je treba med zdravljenjem z abrocitinibom in po njem skrbno spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe. Pri bolniku, pri katerem se med zdravljenjem pojavi nova okužba, je treba takoj opraviti popolne diagnostične preiskave in uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje. Bolnika je treba skrbno spremljati in zdravljenje začasno prekiniti, če se bolnik ne odziva na standardno zdravljenje.

Tuberkuloza

V kliničnih študijah z abrocitinibom so opažali tuberkulozo. Pri bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja opraviti presejalni test za odkrivanje TB in na visoko endemičnih območjih za TB razmisliti o vsakoletnem presejalnem testiranju bolnikov. Abrocitiniba ne smemo dajati bolnikom z aktivno TB (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z novo diagnozo latentne TB ali s predhodno nezdravljeno latentno TB je treba pred začetkom zdravljenja uvesti preventivno zdravljenje za latentno TB.

Reaktivacija virusa

V kliničnih študijah so poročali o reaktivaciji virusa, vključno z reaktivacijo herpesvirusa (npr. herpesa zostra, herpesa simpleksa) (glejte poglavje 4.8). Stopnja okužb s herpesom zostrom je bila večja pri bolnikih, ki so jih zdravili z 200 mg, starih 65 let in več, s herpesom zostrom v anamnezi in potrjenimi vrednostmi $ALC < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ pred dogodkom ter pri bolnikih s hudim atopijskim dermatitisom ob izhodišču (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavi herpes zoster, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja, dokler epizoda ne izzveni.

Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je treba opraviti presejalne teste za odkrivanje virusnega hepatitisa v skladu s kliničnimi smernicami. Bolnike z znaki aktivne okužbe s hepatitisom B ali hepatitisom C (pozitiven test PCR za hepatitis C) so izključili iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.2). Bolnike, ki so bili negativni na površinski antigen hepatitisa B, pozitivni na protitelesa proti jedrnemu antigenu hepatitisa B in pozitivni na protitelesa proti površinskemu antigenu hepatitisa B, so testirali na prisotnost DNK virusa hepatitisa B (HBV – hepatitis B virus). Bolnike, ki so imeli vrednosti HBV DNK nad spodnjo mejo kvantifikacije (LLQ – lower limit of quantification), so izključili. Bolniki, ki so bili negativni na HBV DNK ali pri katerih je bila vrednost HBV DNK pod LLQ, so lahko začeli zdravljenje; pri teh bolnikih so spremljali HBV DNK. Če zaznamo HBV DNK, se je treba posvetovati s specialistom za jetra.

Cepljenje

Podatkov o odzivu na cepljenje pri bolnikih, ki prejemajo abrocitinib, ni na voljo. Med zdravljenjem ali tik pred zdravljenjem se je treba izogibati uporabi živih, oslabljenih cepiv. Pred uvedbo zdravljenja

s tem zdravilom je priporočljivo, da bolniki opravijo vsa potrebna cepljenja, vključno s profilaktičnimi cepljenji proti herpesu zostru, v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.

Venska trombembolija (VTE)

Pri bolnikih, ki so prejeli abrocitinib, so poročali o dogodkih globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) (glejte poglavje 4.8).

V obsežni, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja so pri tofacitinibu opazili večjo od odmerka odvisno incidenco VTE, vključno z GVT in PE, v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri abrocitinibu v odmerku 200 mg so opazili večjo incidenco VTE v primerjavi z abrocitinibom v odmerku 100 mg.

Pri bolnikih s srčno-žilnimi dejavniki tveganja ali dejavniki tveganja za maligne bolezni (glejte tudi poglavje 4.4 "Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)" in "Maligne bolezni") se sme abrocitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, ki niso srčno-žilni dejavniki tveganja ali dejavniki tveganja za maligne bolezni, je treba abrocitinib uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za VTE, ki niso srčno-žilni dejavniki tveganja ali dejavniki tveganja za maligne bolezni, vključujejo predhodno VTE, nedavno izveden večji kirurški poseg, imobilizacijo, uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali hormonsko nadomestno zdravljenje ter dedno motnjo strjevanja krvi.

Med zdravljenjem z abrocitinibom je treba bolnike redno ocenjevati glede sprememb v tveganju za VTE.

Bolnike z znaki in simptomi VTE takoj ocenite in pri bolnikih s sumom na VTE zdravljenje z abrocitinibom ukinite, ne glede na odmerek.

Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)

Pri bolnikih, ki so jemali abrocitinib, so opazili dogodke MACE.

V obsežni, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja so pri tofacitinibu opazili večjo incidenco MACE, opredeljenih kot smrt iz srčno-žilnih vzrokov, miokardni infarkt (MI) brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida, v primerjavi z zaviralci TNF.

Zato se sme abrocitinib pri bolnikih, starih 65 let in več, bolnikih, ki so trenutni ali nekdanji dolgoletni kadilci, ter bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo ali drugimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja v anamnezi, uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Maligna bolezen (razen nemelanomskega kožnega raka [NMSC])

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno z abrocitinibom, so poročali o limfomu in drugih malignih boleznih.

V obsežni, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja so pri tofacitinibu opazili večjo incidenco malignih bolezni, zlasti raka pljuč, limfoma in nemelanomskega kožnega raka (NMSC – non-melanoma skin cancer), v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri abrocitinibu v odmerku 200 mg so opazili večjo incidenco malignih bolezni (razen NMSC) v primerjavi z abrocitinibom v odmerku 100 mg.

Pri bolnikih, starih 65 let in več, bolnikih, ki so trenutni ali nekdanji dolgoletni kadilci, ter bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi) se sme abrocitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Nemelanomski kožni rak

Pri bolnikih, ki so prejeli abrocitinib, so poročali o primerih NMSC. Pri vseh bolnikih, zlasti tistih, pri katerih obstaja povečano tveganje za kožnega raka, so priporočljivi redni pregledi kože.

Hematološke nepravilnosti

Potrjeno vrednost $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ in število trombocitov $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ so opazili pri manj kot 0,5 % bolnikov v kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8). Zdravljenja z abrocitinibom ne smemo uvesti pri bolnikih s številom trombocitov $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, vrednostjo $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, vrednostjo $ANC < 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ali pri tistih, ki imajo vrednost hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (glejte poglavje 4.2). Celotno krvno sliko je treba preveriti 4 tedne po začetku zdravljenja in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnikov (glejte preglednico 1).

Lipidi

Pri bolnikih, ki so se zdravili z abrocitinibom, so v primerjavi s placebom poročali o povečanjih vrednosti parametrov lipidov v krvi, ki so bila odvisna od odmerka (glejte poglavje 4.8). Parametre lipidov je treba oceniti približno 4 tedne po začetku zdravljenja in nato glede na bolnikovo tveganje za srčno-žilno bolezen (glejte preglednico 1). Kakšen je učinek teh povečanj vrednosti parametrov lipidov na srčno-žilno obolevnost in umrljivost, niso ugotovili. Bolnike z nenormalnimi vrednostmi parametrov lipidov je treba nadalje spremljati in obravnavati v skladu s kliničnimi smernicami zaradi znanih srčno-žilnih tveganj, ki so povezana s hiperlipidemijo.

Starejši bolniki

Varnostni profil, ki so ga opazili pri starejših bolnikih, je bil podoben tistemu pri odrasli populaciji, z naslednjimi izjemami: večji delež bolnikov, starih 65 let in več, je prekinil sodelovanje v kliničnih študijah in pri teh bolnikih je bila večja verjetnost za pojav resnih neželenih učinkov v primerjavi z mlajšimi bolniki; pri bolnikih, starih 65 let in več, je bila večja verjetnost za pojav nizkih vrednosti trombocitov in ALC; stopnja incidence herpesa zostra je bila pri bolnikih, starih 65 let in več, večja kot pri mlajših bolnikih (glejte poglavje 4.8). Podatki pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejeni.

Uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več

Ob upoštevanju povečanega tveganja za MACE, maligne bolezni, resne okužbe in umrljivost iz vseh vzrokov pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so ga opazili v obsežni randomizirani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), se sme abrocitinib pri teh bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Imunosupresivne bolezni ali zdravila

Bolnike z imunskimi pomanjkljivostmi ali sorodniki v prvem kolenu z dedno imunsko pomanjkljivostjo so izključili iz kliničnih študij, zato podatki o teh bolnikih niso na voljo.

Kombinacije z biološkimi imunomodulatorji, močnimi imunosupresivi, kot je ciklosporin, ali drugimi zaviralci Janusove kinaze (JAK) niso preučevali. Njihova sočasna uporaba z abrocitinibom ni priporočljiva, saj ni mogoče izključiti tveganja za aditivno imunosupresijo.

Pomožne snovi

Laktoza monohidrat

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko abrocitiniba

Presnova abrocitiniba poteka predvsem preko encimov CYP2C19 in CYP2C9 ter v manjšem obsegu preko encimov CYP3A4 in CYP2B6, njegovi aktivni presnovki pa se izločajo skozi ledvice in so substrati prenašalca organskih anionov 3 (OAT3 – organic anion transporter 3). Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo te encime in prenašalec lahko zato vplivajo na izpostavljenost abrocitinibu in/ali njegovim aktivnim presnovkom. Ustrezna prilagajanja odmerkov so opisana v poglavju 4.2.

Sočasna uporaba z zaviralci CYP2C19/CYP2C9

Ko so abrocitinib v odmerku 100 mg uporabili sočasno s fluvoksaminom (močnim zaviralcem CYP2C19 in zmernim zaviralcem CYP3A) oziroma flukonazolom (močnim zaviralcem CYP2C19 ter zmernim zaviralcem CYP2C9 in CYP3A), se je stopnja izpostavljenosti aktivnemu delu abrocitiniba (glejte poglavje 5.2) povečala za 91 % oziroma 155 % v primerjavi s samostojno uporabo (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z induktorji CYP2C19/CYP2C9

Uporaba 200 mg abrocitiniba po večkratnih odmerkih z rifampicinom, močnim induktorjem encimov CYP, je povzročila zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu delu abrocitiniba za približno 56 % (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zaviralci OAT3

Ko so abrocitinib v odmerku 200 mg uporabili sočasno s probenecidom, zaviralcem OAT3, se je izpostavljenost aktivnemu delu abrocitiniba povečala za približno 66 %. To ni klinično pomembno, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Sočasna uporaba z zdravili, ki zvišajo pH želodca

Ko so abrocitinib v odmerku 200 mg uporabili sočasno s famotidinom v odmerku 40 mg, antagonistom receptorjev H₂, so se izpostavljenosti učinkovini abrocitinibu zmanjšale za približno 35 %. Vpliva zvišanja pH želodca, ki ga povzročijo antacidi ali zaviralci protonske črpalke (omeprazol), na farmakokinetiko abrocitiniba niso preučevali in je lahko podoben tistemu, ki so ga opazili pri famotidinu. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki zvišujejo želodčni pH, je treba razmisliti o višjem dnevnem odmerku 200 mg, saj lahko zmanjšajo učinkovitost abrocitiniba.

Možnost vpliva abrocitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

V študijah medsebojnega delovanja s peroralnimi kontraceptivi (npr. etinilestradiolom/levonorgestrelom) niso opazili klinično pomembnih učinkov abrocitiniba.

In vitro je abrocitinib zaviralec P-glikoproteina (P-gp). Sočasna uporaba dabigatraneteksilata (substrata P-gp) z enkratnim 200 mg odmerkom abrocitiniba je povečala AUC_{inf} dabigatrana za približno 53 %, njegovo C_{max} pa za približno 40 % v primerjavi s samostojno uporabo. Pri sočasni uporabi abrocitiniba z dabigatranom je potrebna previdnost. Vpliva abrocitiniba na farmakokinetiko

drugih substratov P-gp niso ocenjevali. Potrebna je previdnost, saj se ravni substratov P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, kot je digoksin, lahko povečajo.

In vitro je abrocitinib zaviralec encima CYP2C19. Sočasna uporaba abrocitiniba v odmerku 200 mg enkrat na dan z enkratnim 10 mg odmerkom omeprazola je povečala AUC_{inf} omeprazola za približno 189 %, njegovo C_{max} pa za približno 134 %, kar kaže, da je abrocitinib zmeren zaviralec encima CYP2C19. Pri sočasni uporabi abrocitiniba z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP2C19 (npr. S-mefenitoin in klopidoogrel), je potrebna previdnost. Pri drugih zdravilih, ki se presnavljajo predvsem preko encima CYP2C19, je morda potrebno prilagajanje odmerka v skladu z njihovimi informacijami o zdravilu (npr. citalopram, klobazam, escitalopram in selumetinib).

Sočasna uporaba abrocitiniba v odmerku 200 mg enkrat na dan z enkratnim 100 mg odmerkom kofeina je povečala AUC_{inf} kofeina za 40 %, brez učinka na C_{max} , kar kaže, da je abrocitinib blag zaviralec encima CYP1A2. Splošnega prilagajanja odmerka ni mogoče priporočiti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila Cibinqo uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Pri ženskah v rodni dobi je treba spodbujati načrtovanje in preprečevanje nosečnosti.

Nosečnost

Podatkov o uporabi abrocitiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Dokazali so, da abrocitinib povzroča odmrtje plodov in zarodkov pri brejih podganah in kuncih, skeletne spremembe pri plodih brejih podgan in kuncev ter vpliva na kotitev in perinatalni/postnatalni razvoj pri podganah (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Cibinqo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Podatkov o prisotnosti abrocitiniba v materinem mleku, učinkih na dojenega otroka ali vplivu na tvorbo mleka ni. Abrocitinib se je izločal v mleko podgan v laktaciji. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ne moremo izključiti, zato je zdravilo Cibinqo kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Glede na ugotovitve pri podganah bi peroralna uporaba zdravila Cibinqo lahko povzročila začasno zmanjšano plodnost pri ženskah v rodni dobi. Učinki na plodnost pri podganjih samicah so bili reverzibilni 1 mesec po prenehanju peroralne uporabe abrocitiniba (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Cibinqo je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cibinqo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo, so navzea (15,1 %), glavobol (7,9 %), akne (4,8 %), herpes simpleks (4,2 %), povečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi (3,8 %), bruhanje (3,5 %),

omotica (3,4 %) in bolečina v zgornjem delu trebuha (2,2 %). Najpogostejši resni neželeni učinki so okužbe (0,3 %) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

V kliničnih študijah pri bolnikih z atopijskim dermatitisom so z abrocitinibom zdravili skupno 3848 bolnikov. Izmed teh so 3050 bolnikov (kar predstavlja izpostavljenost 5166 bolnikov-let) združili za analizo varnosti. Združena analiza varnosti je vključevala 1997 bolnikov, ki so prejeli stalni odmerek 200 mg abrocitiniba, in 1053 bolnikov, ki so prejeli stalni odmerek 100 mg abrocitiniba. Skupno 2013 bolnikov je bilo zdravljenih vsaj 48 tednov. Pet s placebom nadzorovanih študij so združili (703 bolniki, ki so prejeli 100 mg enkrat na dan, 684 bolnikov, ki so prejeli 200 mg enkrat na dan, in 438 bolnikov, ki so prejeli placebo) za oceno varnosti abrocitiniba v primerjavi s placebom v obdobju do 16 tednov.

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, ki so jih opažali v kliničnih študijah pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti v skladu z naslednjimi kategorijami: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni		herpes simpleks ^a herpes zoster ^b	pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija limfopenija
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemija ^c
Bolezni živčevja		glavobol omotica	
Žilne bolezni			venska tromboembolija ^d
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje bolečina v zgornjem delu trebuha	
Bolezni kože in podkožja		akne	
Preiskave		povečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze $> 5 \times \text{ZMN}^e$ (ZMN – zgornja meja normale)	

- Herpes simpleks vključuje ustnični herpes, očesni herpes simpleks, genitalni herpes in herpetični dermatitis.
- Herpes zoster vključuje očesni herpes zoster.
- Hiperlipidemija vključuje dislipidemijo in hiperholesterolemijo.
- Venska tromboembolija vključuje pljučno embolijo in globoko vensko trombozo.
- Vključuje spremembe, ki so jih opazili med laboratorijskim spremljanjem (glejte besedilo spodaj).

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 16 tednov, so o okužbah poročali pri 27,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo, ter pri 34,9 % bolnikov, ki so se zdravili z abrocitinibom v odmerku 100 mg, in 34,8 % bolnikov, ki so se zdravili z abrocitinibom v odmerku 200 mg. Večina okužb je bila blagih ali zmernih. Odstotek bolnikov, ki so poročali o neželenih učinkih, povezanih z okužbo, je bil v skupinah z odmerkom 200 mg oziroma 100 mg v primerjavi s placebom naslednji: herpes simpleks (4,2 % oziroma 2,8 % v primerjavi z 1,4 %), herpes zoster (1,2 % oziroma 0,6 % v primerjavi z 0 %), pljučnica (0,1 % oziroma 0,1 % v primerjavi z 0 %). Herpes simpleks je bil pogostejši pri bolnikih s herpesom simpleksom ali herpetičnim ekcemom v anamnezi. Dogodki herpesa zostra so večinoma

vključevali en sam dermatom in niso bili resni. Večina oportunističnih okužb so bili primeri herpesa zostra (0,70 na 100 bolnikov-let v skupini z abrocitinibom v odmerku 100 mg in 0,96 na 100 bolnikov-let v skupini z abrocitinibom v odmerku 200 mg), ki so večinoma bile multidermatomalne kožne okužbe, ki niso bile resne. Med vsemi bolniki, ki so se v kliničnih študijah zdravili s konsistentnimi režimi odmerjanja 100 mg ali 200 mg abrocitiniba, vključno s tistimi iz dolgotrajne podaljšane študije, je bila stopnja incidence herpesa zostra pri bolnikih, ki so se zdravili z 200 mg abrocitiniba (4,36 na 100 bolnikov-let), višja kot pri bolnikih, ki so se zdravili s 100 mg (2,61 na 100 bolnikov-let). Stopnje incidence herpesa zostra so bile prav tako višje pri bolnikih, starih 65 let in več (razmerje ogroženosti [HR – hazard ratio] 1,76), bolnikih s herpesom zostrom v anamnezi (HR 3,41), bolnikih s hudim atopijskim dermatitisom ob izhodišču (HR 1,17) in potrjenimi vrednostmi $ALC < 1,0 \times 10^3/mm^3$ pred pojavom herpesa zostra (HR 2,18) (glejte poglavje 4.4).

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 16 tednov, je bila stopnja resnih okužb 1,81 na 100 bolnikov-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 3,32 na 100 bolnikov-let pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg, in 1,12 na 100 bolnikov-let pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 200 mg. Med vsemi bolniki, ki so se v kliničnih študijah zdravili s konsistentnimi režimi odmerjanja 100 mg ali 200 mg abrocitiniba, vključno s tistimi iz dolgotrajne podaljšane študije, je bila stopnja resnih okužb 2,20 na 100 bolnikov-let pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg, in 2,46 na 100 bolnikov-let pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 200 mg. Resne okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so bile herpes simpleks, herpes zoster in pljučnica (glejte poglavje 4.4).

Venska trombembolija

Med vsemi bolniki, ki so se v kliničnih študijah zdravili s konsistentnimi režimi odmerjanja 100 mg ali 200 mg abrocitiniba, vključno s tistimi iz dolgotrajne podaljšane študije, je bila stopnja PE 0,21 na 100 bolnikov-let pri odmerku 200 mg in 0,05 na 100 bolnikov-let pri odmerku 100 mg. Stopnja GVT je bila 0,06 na 100 bolnikov-let v skupini z odmerkom 200 mg in 0,05 na 100 bolnikov-let v skupini z odmerkom 100 mg (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 16 tednov, je bilo zdravljenje povezano z zmanjšanjem števila trombocitov, povezanim z odmerkom. Največje učinke na trombocite so opazili v 4 tednih, nato pa se je število trombocitov kljub nadaljevanju zdravljenja vrnilo proti izhodiščnim vrednostim. O potrjenem številu trombocitov $< 50 \times 10^3/mm^3$ so poročali pri 0,1 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni odmerku 200 mg, in pri 0 bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg ali placebom. Med vsemi bolniki, ki so se v kliničnih študijah zdravili s konsistentnimi režimi odmerjanja 100 mg ali 200 mg abrocitiniba, vključno s tistimi iz dolgotrajne podaljšane študije, je bila stopnja potrjenega števila trombocitov $< 50 \times 10^3/mm^3$ 0,15 na 100 bolnikov-let pri 200 mg in 0 na 100 bolnikov-let pri 100 mg, in sicer večinoma v 4. tednu. Bolniki, stari 65 let in več, so imeli višjo stopnjo števila trombocitov $< 75 \times 10^3/mm^3$ (glejte poglavje 4.4).

Limfopenija

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 16 tednov, so se potrjene vrednosti $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ pojavile pri 0,3 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 200 mg, in pri 0 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg ali placebom. Oba primera sta se pojavila v prvih 4 tednih izpostavljenosti. Med vsemi bolniki, ki so se v kliničnih študijah zdravili s konsistentnimi režimi odmerjanja 100 mg ali 200 mg abrocitiniba, vključno s tistimi iz dolgotrajne podaljšane študije, je bila stopnja potrjenih vrednosti $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ 0,34 na 100 bolnikov-let pri 200 mg in 0 na 100 bolnikov-let pri 100 mg; najvišjo stopnjo so opazili pri bolnikih, starih 65 let in več (glejte poglavje 4.4).

Povečane ravni lipidov

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 16 tednov, je v 4. tednu v primerjavi s placebom prišlo do z odmerkom povezanega povečanja ravni holesterola v lipoproteinih nizke gostote (LDL-c), celokupnega holesterola in holesterola v lipoproteinih visoke gostote (HDL-c), ki so ostale povečane do zadnjega obiska v obdobju zdravljenja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z abrocitinibom, ni prišlo do pomembne spremembe razmerja med LDL in HDL v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Dogodki, povezani s hiperlipidemijo, so se pojavili pri 0,4 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni

abrocitinibu v odmerku 100 mg, 0,6% bolnikov, ki so bili izpostavljeni odmerku 200 mg, in 0 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni placebo (glejte poglavje 4.4).

Povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK – creatine phosphokinase)

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 16 tednov, je do pomembnih povečanj vrednosti CPK ($> 5 \times \text{ZMN}$) prišlo pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 1,8 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg, in 3,8 % bolnikov, ki so se zdravili z 200 mg odmerkom abrocitiniba. Večina povečanj je bila prehodnih in nobeno ni privedlo do prekinitve zdravljenja.

Navzea

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 16 tednov, so o navzei poročali pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pri 6,3 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg, in pri 15,1 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 200 mg. Do prekinitve zdravljenja zaradi navzee je prišlo pri 0,4 % bolnikov, ki so se zdravili z abrocitinibom. Pri bolnikih z navzeo se je navzea pri 63,5 % bolnikov prvič pojavila v prvem tednu zdravljenja. Mediano trajanje navzee je bilo 15 dni. Večina primerov je bila blagih do zmernih.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah z atopijskim dermatitisom je bilo z abrocitinibom zdravljenih skupno 635 bolnikov mladostnikov (starih od 12 do manj kot 18 let), kar predstavlja 1326,1 bolnikov-let izpostavljenosti. Varnostni profil, opažen pri mladostnikih v kliničnih študijah atopijskega dermatitisa, je bil podoben kot pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Cibinqo so v kliničnih študijah dajali v enkratnem peroralnem odmerku do 800 mg in 400 mg na dan v obdobju 28 dni. Neželeni učinki so bili primerljivi s tistimi, ki so jih opazili pri manjših odmerkih, in opazili niso nobenih posebnih toksičnih učinkov. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljamo glede znakov in simptomov neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Posebnega antidota za preveliko odmerjanje tega zdravila ni.

Farmakokinetični podatki za enkratni peroralni odmerek do vključno 800 mg pri zdravih odraslih prostovoljcih kažejo, da se več kot 90 % uporabljenega odmerka predvidoma izloči v 48 urah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, učinkovine za zdravljenje dermatitisa, razen kortikosteroidov; oznaka ATC: D11AH08

Mehanizem delovanja

Abrocitinib je zaviralec Janusove kinaze (JAK) 1. JAK so znotrajcelični encimi, ki prenašajo signale, ki nastajajo pri interakcijah med citokini ali rastnimi dejavniki in receptorji na celični membrani, s čimer vplivajo na celične procese hematopoeze in delovanje imunskih celic. JAK fosforilirajo in aktivirajo signalne pretvornike in aktivatorje transkripcije (STAT – signal transducers and activators

of transcription), ki uravnavajo znotrajcelično aktivnost, vključno z izražanjem genov. Zaviranje JAK1 uravnava signalne poti tako, da preprečuje fosforilacijo in aktivacijo STAT-ov.

V biokemičnih preskusih je abrocitinib bolj selektiven za JAK1 kot za druge 3 izooblike JAK, tj. JAK2 (28-krat), JAK3 (> 340-krat) in tirozin-kinazo 2 (TYK2, 43-krat). V celičnem okolju prednostno zavira fosforilacijo STAT, ki jo povzročajo citokini prek signalizacijskih parov, ki vključujejo JAK1, ne vpliva pa na prenašanje signalov prek parov JAK2/JAK2 ali JAK2/TYK2. Pomen selektivnega encimskega zaviranja specifičnih encimov JAK za klinični učinek zaenkrat ni znan.

Farmakodinamični učinki

Klinični biološki označevalci

Zdravljenje z abrocitinibom je bilo povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem serumskih koncentracij bioloških označevalcev vnetja pri atopijskem dermatitisu [interlevkina-31 (IL-31), interlevkina-22 (IL-22), števila eozinofilcev ter s timusom in aktivacijo uravnavanega kemokina (TARC – thymus and activation-regulated chemokine)], prenosa signalov prek JAK1 [število naravnih celic ubijalk (NK – natural killer) in z interferonom gama inducirana beljakovina 10 (IP-10 – interferon gamma-induced protein 10)] ali obojim [C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (hsCRP – high sensitivity C-reactive protein)]. Te spremembe so bile reverzibilne po prekinitvi zdravljenja.

Povprečno absolutno število limfocitov se je povečalo v 2 tednih po začetku zdravljenja z abrocitinibom in se vrnilo na izhodiščno vrednost do 9. meseca zdravljenja. Pri večini bolnikov je vrednost ALC ostala znotraj referenčnega območja. Zdravljenje z abrocitinibom je bilo povezano s povečanjem števila celic B, povezanim z odmerkom, in zmanjšanjem števila celic NK, povezanim z odmerkom. Klinični pomen teh sprememb v številu celic B in celic NK ni znan.

Elektrofiziologija srca

Učinek abrocitiniba na interval QTc so preučevali pri preskušancih, ki so prejeli enkratni supratrapevtski odmerek abrocitiniba 600 mg v podrobni študiji intervala QT, nadzorovani s placebom in pozitivno kontrolo. Opazili so od koncentracije odvisen učinek abrocitiniba na podaljšanje intervala QTc; srednja vrednost (90 % interval zaupanja) podaljšanja intervala QTc je bila 6,0 (4,52; 7,49) ms, kar kaže na to, da abrocitinib v preskušanem odmerku nima klinično pomembnega učinka na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost abrocitiniba v monoterapiji in v kombinaciji z osnovnimi zdravili za topikalno zdravljenje v obdobju od 12 do 16 tednov so ocenjevali pri 1616 bolnikih v 3 ključnih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze (MONO-1, MONO-2 in COMPARE). Poleg tega so ocenjevali učinkovitost in varnost abrocitiniba v monoterapiji v obdobju 52 tednov (z možnostjo rešilnega zdravljenja pri bolnikih s ponovnim zagonom bolezni) pri 1233 bolnikih v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji indukcijskega zdravljenja z randomizirano prekinitvijo zdravljenja 3. faze (REGIMEN). Bolniki v teh 4 študijah so bili stari 12 let in več in so imeli zmeren do hud atopijski dermatitis, ki so ga opredelili na podlagi splošne ocene raziskovalca (IGA – investigator's global assessment) ≥ 3 , ocene indeksa površine in izrazitosti ekcema (EASI – eczema area and severity index) ≥ 16 , prizadete površine telesa (BSA – body surface area) ≥ 10 % in ocene na številski lestvici za ocenjevanje najizrazitejšega pruritusa (PP-NRS – peak pruritus numerical rating scale) ≥ 4 ob izhodišču pred randomizacijo. Za vključitev so bili primerni bolniki, ki so se predhodno nezadostno odzvali ali pri katerih je bilo topikalno zdravljenje zdravniško odsvetovano ali ki so prejeli sistemsko zdravljenje. Vsi bolniki, ki so dokončali izhodiščne študije, so bili primerni za vključitev v dolgotrajno podaljšano študijo EXTEND.

Izhodiščne značilnosti

V s placebom nadzorovanih študijah (MONO-1, MONO-2, COMPARE) in odprti študiji indukcijskega zdravljenja z randomizirano prekinitvijo zdravljenja (REGIMEN) je bilo v vseh

skupinah zdravljenja od 41,4 % do 51,1 % žensk, od 59,3 % do 77,8 % belcev, od 15,0 % do 33,0 % Azijcev in od 4,1 % do 8,3 % temnopoltih, povprečna starost pa je bila od 32,1 do 37,7 leta. V te študije so vključili skupno 134 bolnikov, starih 65 let in več. V teh študijah je od 32,2 % do 40,8 % bolnikov imelo izhodiščno oceno IGA 4 (hud atopijski dermatitis) in od 41,4 % do 59,5 % bolnikov je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje za atopijski dermatitis. Izhodiščna povprečna ocena EASI je bila od 28,5 do 30,9, izhodiščna ocena PP-NRS je bila od 7,0 do 7,3, izhodiščni dermatološki indeks kakovosti življenja (DLQI – dermatology life quality index) pa je bil od 14,4 do 16,0.

Klinični odziv

12-tedenski študiji z monoterapijo (MONO-1, MONO-2) in 16-tedenska študija s kombiniranim zdravljenjem (COMPARE)

V 12. tednu oziroma 16. tednu je oba primarna opazovana dogodka IGA 0 ali 1 in/ali EASI-75 dosegel pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli abrocitinib v odmerku 100 mg ali 200 mg enkrat na dan, v primerjavi s placebom (glejte preglednico 3 in preglednico 4).

Izboljšanje ocene PP-NRS za vsaj 4 točke je dosegel pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli abrocitinib v odmerku 100 mg ali 200 mg enkrat na dan, v primerjavi s placebom. To izboljšanje so opazili že v 2. tednu in se je ohranilo do 12. tedna (slika 1).

V študiji COMPARE so superiornost abrocitiniba v odmerku 200 mg v primerjavi z dupilumabom v 2. tednu dokazali pri deležu bolnikov, ki so dosegli izboljšanje ocene PP-NRS za vsaj 4 točke, pri čemer so že 4. dan po prvem odmerku opazili pomembno boljše odzive glede srbenja.

Učinki zdravljenja v podskupinah (npr. telesna masa, starost, spol, rasa in predhodno sistemsko zdravljenje z imunosupresivi) v študijah MONO-1, MONO-2 in COMPARE so bili skladni z rezultati pri celotni študijski populaciji.

Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti abrocitiniba v monoterapiji v 12. tednu

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12. teden			12. teden		
	monoterapija z abrocitinibom		PBO n = 77	monoterapija z abrocitinibom		PBO n = 78
	200 mg enkrat na dan n = 154	100 mg enkrat na dan n = 156		200 mg enkrat na dan n = 155	100 mg enkrat na dan n = 158	
	% bolnikov z odzivom (95 % IZ)					
IGA 0 ali 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)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; EASI = indeks površine in izrazitosti ekcema (Eczema area and severity index);

IGA = splošna ocena raziskovalca (investigator global assessment); n = število randomiziranih bolnikov; PBO = placebo;

PP-NRS = številna lestvica za ocenjevanje najizrazitejšega pruritusa (peak pruritus numerical rating scale).

- Bolniki z odzivom na podlagi IGA so bili bolniki z oceno IGA "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) (na 5-točkovni lestvici) in zmanjšanjem od izhodišča za ≥ 2 točki.
- Bolniki z odzivom na podlagi EASI-75 so bili bolniki z izboljšanjem EASI za ≥ 75 % od izhodišča.
- Bolniki z odzivom na podlagi PP-NRS4 so bili bolniki z izboljšanjem ocene PP-NRS za ≥ 4 točke od izhodišča.
- Abrocitinib v monoterapiji.
- Statistično pomembno s prilagoditvijo za multiplikativnost v primerjavi s placebom.

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti abrocitiniba v kombinaciji s topikalnim zdravljenjem v 12. tednu in 16. tednu

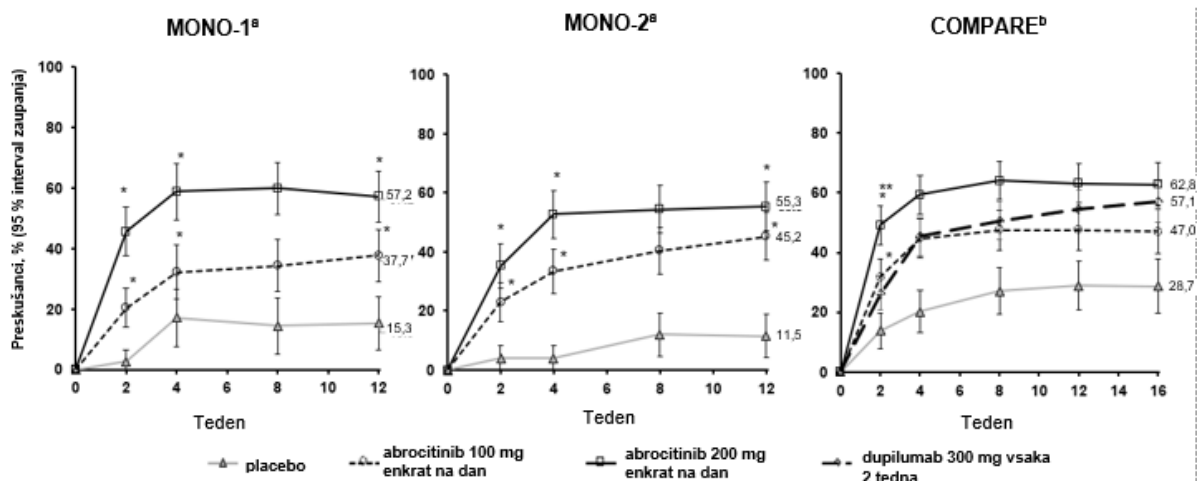
	COMPARE ^d							
	12. teden				16. teden			
	abrocitinib + topikalna zdravila		PBO + topikalna zdravila n = 131	DUP + topikalna zdravila n = 243	abrocitinib + topikalna zdravila		PBO + topikalna zdravila n = 131	DUP + topikalna zdravila n = 243
	200 mg enkrat na dan n = 226	100 mg enkrat na dan n = 238			200 mg enkrat na dan n = 226	100 mg enkrat na dan n = 238		
	% bolnikov z odzivom (95 % IZ)							
IGA 0 ali 1 ^a	48,4 ^c (41,8; 55,0)	36,6 ^c (30,4; 42,8)	14,0 (8,0; 19,9)	36,5 (30,4; 42,6)	47,5 ^c (40,9; 54,1)	34,8 ^c (28,6; 40,9)	12,9 (7,0; 18,8)	38,8 (32,5; 45,1)
EASI-75 ^b	70,3 ^c (64,3; 76,4)	58,7 ^c (52,4; 65,0)	27,1 (19,5; 34,8)	58,1 (51,9; 64,3)	71,0 ^c (65,1; 77,0)	60,3 ^c (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)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; DUP = dupilumab; EASI = indeks površine in izrazitosti ekcema (eczema area and severity index); IGA = splošna ocena raziskovalca (investigator global assessment); n = število randomiziranih bolnikov; PBO = placebo; PP-NRS = številna lestvica za ocenjevanje najizrazitejšega pruritusa (peak pruritus numerical rating scale).

- Bolniki z odzivom na podlagi IGA so bili bolniki z oceno IGA "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) (na 5-točkovni lestvici) in zmanjšanjem od izhodišča za ≥ 2 točki.
- Bolniki z odzivom na podlagi EASI-75 so bili bolniki z izboljšanjem EASI za ≥ 75 % od izhodišča.
- Bolniki z odzivom na podlagi PP-NRS4 so bili bolniki z izboljšanjem ocene PP-NRS za ≥ 4 točke od izhodišča.
- Abrocitinib v kombinaciji s topikalnim zdravljenjem.
- Statistično pomembno s prilagoditvijo za multiplikativnost v primerjavi s placebom.

Delež bolnikov, ki so dosegli PP-NRS4 v študijah MONO-1, MONO-2 in COMPARE, v odvisnosti od časa je prikazan na sliki 1.

Slika 1. Delež bolnikov, ki so dosegli PP-NRS4 v študijah MONO-1, MONO-2 in COMPARE, v odvisnosti od časa



Okrajšave: PP-NRS = številna lestvica za ocenjevanje najizrazitejšega pruritusa (peak pruritus numerical rating scale). Bolniki z odzivom na podlagi PP-NRS4 so bili bolniki z izboljšanjem ocene PP-NRS za ≥ 4 točke od izhodišča.

- Abrocitinib v monoterapiji.
- Abrocitinib v kombinaciji z zdravilom za topikalno zdravljenje.
- * Statistično pomembno s prilagoditvijo za multiplikativnost v primerjavi s placebom.
- ** Statistično pomembno s prilagoditvijo za multiplikativnost v primerjavi z dupilumabom.

Izidi, povezani z zdravljenjem

V obeh študijah z monoterapijo (MONO-1 in MONO-2) in v študiji s kombiniranim zdravljenjem (COMPARE) je abrocitinib v 12. tednu v primerjavi s placebom pomembno izboljšal izide, o katerih so poročali bolniki, vključno s srbenjem, spanjem (vizualna analogna lestvica SCORAD za oceno spanja), simptomi atopijskega dermatitisa (vprašalnik za bolnikovo oceno ekcema

(POEM – patient-oriented eczema measure)), kakovostjo življenja (DLQI) ter simptomi tesnobe in depresije (bolnišnična lestvica za oceno tesnobe in depresije (HADS – hospital anxiety and depression scale)), ki niso bili korigirani za multiplikativnost (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Rezultati izidov, o katerih so poročali bolniki, za abrocitinib v monoterapiji in v kombinaciji s topikalnim zdravljenjem v 12. tednu

	Monoterapija						Kombinirano zdravljenje		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg enkrat na dan	100 mg enkrat na dan	PBO	200 mg enkrat na dan	100 mg enkrat na dan	PBO	200 mg enkrat na dan + topikalna zdravila	100 mg enkrat na dan + topikalna zdravila	PBO + topikalna zdravila
n	154	156	77	155	158	78	226	238	131
VAS SCORAD za oceno spanja, sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-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)
Izboljšanje DLQI za ≥ 4 točke, % bolnikov z odzivom	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
POEM, sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-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 za oceno tesnobe, sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-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 za oceno depresije, sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-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)

IZ = interval zaupanja; DLQI = dermatološki indeks kakovosti življenja (dermatology life quality index);

HADS = bolnišnična lestvica za oceno tesnobe in depresije (hospital anxiety and depression scale); n = število

randomiziranih bolnikov; PBO = placebo; POEM = vprašalnik za bolnikovo oceno ekcema (patient-oriented eczema measure); SCORAD = lestvica za oceno atopijskega dermatitisa (SCORing for AD); VAS = vizualna analogna lestvica (visual analog scale).

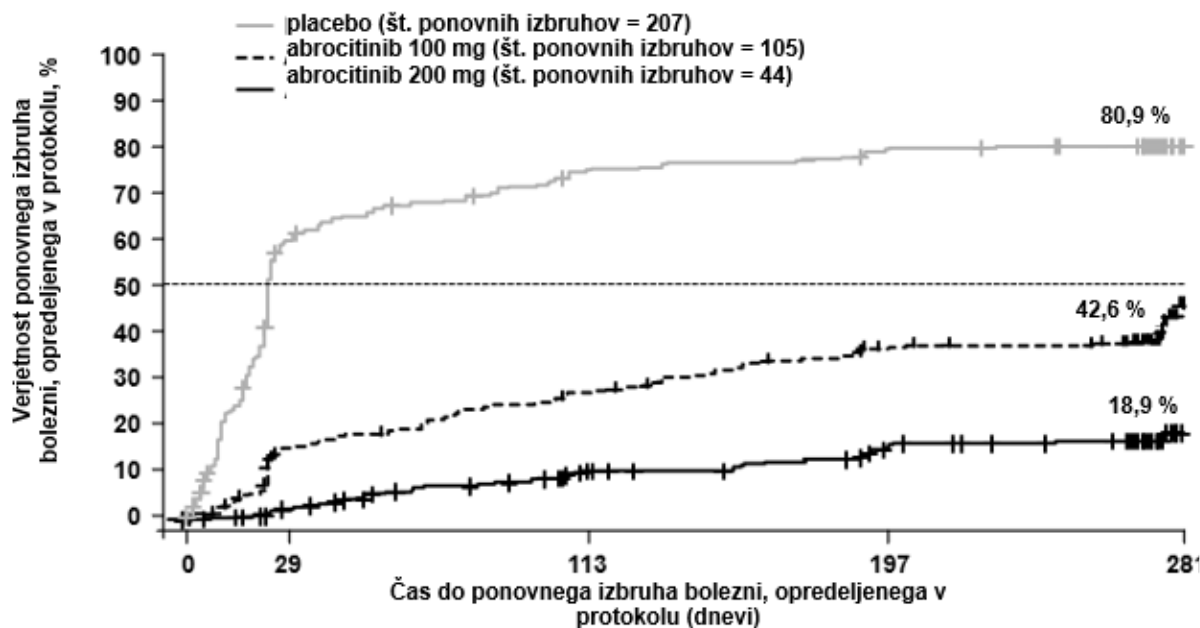
*statistično pomembno brez prilagoditve za multiplikativnost

Odprta študija indukcijskega zdravljenja z randomizirano prekinitvijo zdravljenja (REGIMEN)

V 12-tedenskem uvajalnem obdobju je skupno 1233 bolnikov prejelo odprto zdravljenje z abrocitinibom v odmerku 200 mg enkrat na dan. Med temi bolniki je 798 bolnikov (64,7 %) izpolnjevalo merila za bolnike z odzivom (opredeljene kot bolniki z doseženim odzivom na podlagi IGA [0 ali 1] in EASI-75) in so jih randomizirali na prejemanje placeba (267 bolnikov), abrocitiniba v odmerku 100 mg enkrat na dan (265 bolnikov) ali abrocitiniba v odmerku 200 mg enkrat na dan (266 bolnikov).

Neprekinjeno zdravljenje (neprekinjeno 200 mg) in indukcijsko-vzdrževalno zdravljenje (200 mg v obdobju 12 tednov in nato 100 mg) sta preprečila ponoven zagon bolezni z verjetnostjo 81,1 % oziroma 57,4 % v primerjavi z 19,1 % pri bolnikih, ki so po 12 tednih indukcijskega zdravljenja prekinili zdravljenje (ker so jih randomizirali na prejemanje placeba). Tristo enainpetdeset (351) bolnikov, vključno s 16,2 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 200 mg, 39,2 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 100 mg, in 76,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je prejelo rešilno zdravljenje z 200 mg odmerkom abrocitiniba v kombinaciji s topikalnim zdravljenjem.

Slika 2. Čas do ponovnega zagona bolezni, opredeljenega v protokolu



Abrocitinib, uporabljen kot monoterapija.

Ponoven zagon bolezni, opredeljen v protokolu = izguba najmanj 50 % odziva na podlagi EASI v 12. tednu in ocena IGA 2 ali več.

Za multiplikativnost prilagojena vrednost $p < 0,0001$ za 200 mg v primerjavi s placebom, 100 mg v primerjavi s placebom, 200 mg v primerjavi s 100 mg.

Dolgoročna učinkovitost

Primerne bolnike, ki so dokončali celotno obdobje zdravljenja v ustrezni izhodiščni študiji (MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), so lahko vključili v dolgotrajno podaljšano študijo EXTEND. V študiji EXTEND so bolniki prejeli abrocitinib skupaj z osnovnim zdravilom za topikalno zdravljenje ali brez njega. Bolniki, ki so jih pred tem v izhodiščnih študijah randomizirali na prejetje zdravila v odmerku 100 mg ali 200 mg enkrat na dan, so v študiji EXTEND nadaljevali zdravljenje z enakim odmerkom, kot so ga prejeli v izhodiščni študiji. V študiji EXTEND so bolniki prejeli dvojno slepo zdravljenje do zaključka izhodiščne študije, nato pa so prejeli enojno slepo zdravljenje (dodeljeno zdravljenje so razkrili raziskovalcem, bolnikom pa ne).

Med bolniki, ki so dosegli odziv po 12 tednih zdravljenja in so jih vključili v študijo EXTEND, je v 96. tednu kumulativnega zdravljenja večina bolnikov ohranila odziv, in sicer pri obeh odmerkih abrocitiniba [64 % oziroma 72 % za odziv na podlagi IGA (0 ali 1), 87 % oziroma 90 % za EASI-75 in 75 % oziroma 80 % za PP-NRS4 pri odmerku 100 mg enkrat na dan oziroma 200 mg enkrat na dan].

Med bolniki, ki niso dosegli odziva po 12 tednih zdravljenja in so jih vključili v študijo EXTEND, je del bolnikov dosegel zapozneli odziv do 24. tedna (od izhodišča) neprekinjenega zdravljenja z abrocitinibom [25 % oziroma 29 % za odziv na podlagi IGA (0 ali 1) in 50 % oziroma 57 % za EASI-75 pri odmerku 100 mg enkrat na dan oziroma 200 mg enkrat na dan]. Pri bolnikih, ki so v 12. tednu dosegli delni odziv, je bila večja verjetnost, da bodo v 24. tednu imeli korist od zdravljenja, kot pri tistih, ki v 12. tednu niso dosegli odziva.

Bolnike, ki so v študiji COMPARE prejeli dupilumab in so jih nato vključili v študijo EXTEND, so ob vključitvi v študijo EXTEND randomizirali na prejetje 100 mg ali 200 mg abrocitiniba enkrat na dan. Med bolniki, ki se niso odzvali na dupilumab, je precejšen delež bolnikov dosegel odziv 12 tednov po prehodu na abrocitinib [34 % oziroma 47 % za odziv na podlagi IGA (0 ali 1) in 68 % oziroma 80 % za EASI-75 pri odmerku 100 mg enkrat na dan oziroma 200 mg enkrat na dan].

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z abrocitinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju atopijskega dermatitisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost in varnost 12-tedenske monoterapije z abrocitinibom so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze (MONO-1, MONO-2), v kateri so vključili 124 bolnikov, ki so bili stari od 12 do manj kot 18 let. Učinkovitost in varnost 52-tedenske monoterapije z abrocitinibom (z možnostjo rešilnega zdravljenja za bolnike z zagonom) so ocenjevali tudi v odprti študiji indukcijskega zdravljenja z randomizirano prekinitvijo zdravljenja (REGIMEN), v katero so vključili 246 bolnikov, ki so bili stari od 12 do manj kot 18 let. V teh študijah so bili rezultati pri podskupini mladostnikov skladni z rezultati pri celotni študijski populaciji.

Učinkovitost in varnost 12-tedenskega zdravljenja z abrocitinibom v kombinaciji z osnovnim zdravilom za topikalno zdravljenje so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze TEEN. V študijo so vključili 287 bolnikov, ki so bili stari od 12 do manj kot 18 let in so imeli zmeren do hud atopijski dermatitis, ki so ga opredelili na podlagi ocene IGA ≥ 3 , ocene EASI ≥ 16 , prizadete BSA ≥ 10 % in ocene PP-NRS ≥ 4 ob izhodiščnem obisku pred randomizacijo. Za vključitev so bili primerni bolniki, ki so se predhodno nezadostno odzvali ali so prejeli sistemsko zdravljenje.

Izhodiščne značilnosti

V študiji TEEN je bilo v vseh skupinah zdravljenja 49,1 % žensk, 56,1 % belcev, 33,0 % Azijcev in 6,0 % temnopoltih. Mediana starost je bila 15 let, delež bolnikov s hudim atopijskim dermatitisom (IGA 4) pa je bil 38,6 %.

Rezultati 12-tedenskega zdravljenja z abrocitinibom pri mladostnikih v združenih študijah MONO-1 in MONO-2 ter v študiji TEEN so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti pri mladostnikih po 12 tednih v združenih MONO-1 in MONO-2 ter v študiji TEEN

	Združeni MONO-1 in MONO-2			TEEN ^d		
	abrocitinib 200 mg enkrat na dan	abrocitinib 100 mg enkrat na dan	placebo	abrocitinib 200 mg enkrat na dan	abrocitinib 100 mg enkrat na dan	placebo
IGA 0 ali 1^a						
n	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^e	41,6 ^e	24,5
95 % IZ	(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 % IZ	(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 % IZ	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; EASI = indeks površine in izrazitosti ekcema (eczema area and severity index); IGA = splošna ocena raziskovalca (investigator global assessment); n = število ocenljivih bolnikov; PP-NRS = številna lestvica za ocenjevanje najizrazitejšega pruritusa (peak pruritus numerical rating scale).

- Bolniki z odzivom na podlagi IGA so bili bolniki z oceno IGA "brez" (0) ali "skoraj brez" (1) (na 5-točkovni lestvici) in zmanjšanjem od izhodišča za ≥ 2 točki.
- Bolniki z odzivom na podlagi EASI-75 so bili bolniki z izboljšanjem EASI za ≥ 75 % od izhodišča.
- Bolniki z odzivom na podlagi PP-NRS4 so bili bolniki z izboljšanjem ocene PP-NRS za ≥ 4 točke od izhodišča.
- Abrocitinib v kombinaciji z zdravilom za topikalno zdravljenje.
- Statistično pomembno s prilagoditvijo za multiplikativnost v primerjavi s placebom.

Med mladostniki, ki so dosegli odziv po 12 tednih zdravljenja in so jih vključili v dolgoročno podaljšano študijo EXTEND, je v 96. tednu kumulativnega zdravljenja večina bolnikov ohranila odziv, in sicer pri obeh odmerkih abrocitiniba [62 % in 78 % za odziv na podlagi IGA (0 ali 1), 89 % in 93 % za EASI-75 in 77 % ter 76 % za PP-NRS4 za 100 mg in 200 mg enkrat na dan].

Med mladostniki, ki niso dosegli odziva po 12 tednih zdravljenja in so jih vključili v študijo EXTEND, je del bolnikov dosegel zapozneli odziv do 24. tedna (od izhodišča) neprekinjenega zdravljenja z obema odmerkoma abrocitiniba [34 % in 28 % za odziv na podlagi IGA (0 ali 1) in 41 % ter 55 % za EASI-75 za 100 mg in 200 mg enkrat na dan].

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Abrocitinib se dobro absorbira, pri čemer je obseg peroralne absorpcije več kot 91 %, absolutna biološka uporabnost pa približno 60 %. Peroralna absorpcija abrocitiniba je hitra in največje plazemske koncentracije se pojavijo v 1 uri. Plazemske koncentracije abrocitiniba v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 48 urah po uporabi enkrat na dan. Tako C_{max} kot AUC abrocitiniba se pri odmerkih do 200 mg povečujeta sorazmerno z odmerkom. Sočasna uporaba abrocitiniba z zelo mastnim obrokom ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenosti abrocitinibu (vrednost AUC se je povečala za približno 26 %, C_{max} za približno 29 %, t_{max} pa se je podaljšal za približno 2 uri). V kliničnih študijah so abrocitinib dajali ne glede na hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve abrocitiniba približno 100 l. Približno 64 % abrocitiniba, 37 % aktivnega presnovka M1 in 29 % aktivnega presnovka M2 v obtoku se veže na beljakovine v plazmi. Abrocitinib in njegovi aktivni presnovki se enakomerno porazdelijo med rdeče krvne celice in plazmo.

Biotransformacija

Presnova abrocitiniba *in vitro* poteka preko več encimov CYP, in sicer CYP2C19 (~53 %), CYP2C9 (~30 %), CYP3A4 (~11 %) in CYP2B6 (~6 %). V študiji radioaktivno označenega abrocitiniba pri ljudeh je bil abrocitinib najbolj prevladujoča vrsta v obtoku, skupaj s predvsem 3 polarnimi monohidroksiliranimi presnovki, ki so jih opredelili kot M1 (3-hidroksipropil), M2 (2-hidroksipropil) in M4 (pirolidinon pirimidin). V stanju dinamičnega ravnovesja sta M2 in M4 glavna presnovka, M1 pa je manj pomemben presnovek. Od 3 presnovkov v obtoku imata M1 in M2 podobna profila zaviranja JAK kot abrocitinib, medtem ko M4 ni farmakološko aktiven. Farmakološka aktivnost abrocitiniba je posledica izpostavljenosti nevezani osnovni molekuli (~60 %) ter M1 (~10 %) in M2 (~30 %) v sistemskem obtoku. Seštevek izpostavljenosti nevezanemu abrocitinibu, M1 in M2, ki so izražene v molarnih enotah in prilagojene za relativne jakosti, imenujemo aktivni del abrocitiniba.

V študijah medsebojnega delovanja s substrati beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) in OAT3 (npr. rosuvastatinom), beljakovin za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1/2K (MATE – multidrug and toxin extrusion) (npr. metforminom), CYP3A4 (npr. midazolamom) in CYP2B6 (npr. efavirenzom) niso opazili klinično pomembnih učinkov abrocitiniba.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja abrocitiniba je približno 5 ur. Abrocitinib se v glavnem izloča prek mehanizmov presnovnega očistka; manj kot 1 % odmerka se izloči z urinom v obliki nespremenjene učinkovine. Presnovki abrocitiniba M1, M2 in M4 se izločajo predvsem z urinom in so substrati prenašalca OAT3.

Posebne populacije

Telesna masa, spol, genotip, rasa in starost

Telesna masa, spol, genotip CYP2C19/2C9, rasa in starost niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost abrocitinibu (glejte poglavje 4.2).

Mladostniki (od ≥ 12 do < 18 let)

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri mladostnikih z običajno telesno maso ni bilo klinično pomembne razlike v povprečnih izpostavljenostih abrocitinibu v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z odraslimi z običajno telesno maso.

Pediatrični bolniki (< 12 let)

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Farmakokinetike abrocitiniba pri otrocih, mlajših od 12 let, še niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

V študiji pri bolnikih z okvaro ledvic je pri bolnikih s hudo (eGFR < 30 ml/min) in zmerno (eGFR od 30 do < 60 ml/min) okvaro ledvic prišlo do povečanja AUC_{inf} aktivnega dela učinkovine za približno 191 % oziroma 110 % v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR ≥ 90 ml/min) (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetike abrocitiniba pri bolnikih z blago okvaro ledvic niso preučevali, vendar je glede na rezultate, ki so jih opazili v drugih skupinah, pri bolnikih z blago okvaro ledvic (eGFR od 60 do < 90 ml/min) pričakovati povečanje izpostavljenosti aktivnemu delu za do 70 %. Povečanje za do 70 % ni klinično pomembno, saj sta bili učinkovitost in varnost abrocitiniba pri bolnikih z atopijskim dermatitisom z blago okvaro ledvic (n = 756) primerljivi s celotno populacijo v kliničnih študijah 2. in 3. faze. Vrednost eGFR pri posameznih bolnikih so ocenili z uporabo enačbe iz študije o prilagoditvi prehrane pri ledvični bolezni (MDRD – modification of diet in renal disease).

Abrocitiniba niso preučevali pri bolnikih z ESRD, ki prejemajo nadomestno ledvično zdravljenje (glejte poglavje 4.2). V kliničnih študijah 3. faze abrocitiniba niso ocenjevali pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so imeli izhodiščne vrednosti kreatininskega očistka nižje od 40 ml/min.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) in zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter je prišlo do približno 4 % zmanjšanja oziroma 15 % povečanja AUC_{inf} aktivnega dela učinkovine v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Te spremembe niso klinično pomembne, zato prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavje 4.2). V kliničnih študijah abrocitiniba niso ocenjevali pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter (glejte poglavje 4.3) ali pri bolnikih, ki so bili ob presejanju pozitivni na aktivni hepatitis B ali hepatitis C (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

V predkliničnih študijah so opazili zmanjšano število limfocitov in zmanjšano velikost in/ali limfatično celularnost organov/tkiv imunskega in hematopoetskega sistema, kar so pripisali farmakološkim lastnostim (zaviranje JAK) abrocitiniba.

V študijah toksičnosti, v katerih so abrocitinib v obdobju do 1 meseca dajali podganam v starosti, primerljivi s starostjo človeka v obdobju mladostništva ≥ 12 let, so opazili mikroskopske distrofične spremembe kosti, ki so jih ocenili kot prehodne in reverzibilne, mejne vrednosti izpostavljenosti, pri katerih niso opazili sprememb kosti, pa so bile od 5,7- do 6,1-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – maximum recommended human dose) 200 mg. Sprememb kosti pa niso opazili pri podganah pri nobenem odmerku v 6-mesečni študiji toksičnosti (do 25-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg) kot tudi ne v nobeni študiji

toksičnosti pri javanskih makakih (opicah *cynomolgus*) (pri starosti, primerljivi s starostjo človeka ≥ 8 let; do 30-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg).

Genotoksičnost

Abrocitinib pri preskusu mutagenosti na bakterijah (Amesov test) ni bil mutagen. Na podlagi rezultatov preskusa mikronukleusov *in vivo* z uporabo kostnega mozga podgan ni bil anevgen niti klastogen.

Kancerogenost

V 6-mesečni študiji pri miših Tg.rasH2, ki so jim dajali abrocitinib v peroralnih odmerkih do 75 mg/kg/dan pri samicah in 60 mg/kg/dan pri samcih, niso opazili znakov tumorogenosti. V 2-letni študiji kancerogenosti so pri samicah podgan pri najmanjšem preskušanem odmerku opazili večjo incidenco benignega timoma. Zato je najnižja raven z opaznim neželenim učinkom (LOAEL – lowest observed adverse effect level) pri samicah določena pri izpostavljenostih, ki so enake 0,6-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg. Pri samcih je bila raven brez opaznega neželenega učinka (NOAEL – no observed adverse effect level), določena pri izpostavljenostih, ki so enake 13-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg. Pomen benignega timoma za človeka ni znan.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Abrocitinib ni imel vpliva na plodnost ali spermatogenezo pri samcih. Abrocitinib je povzročil učinke na plodnost pri samicah (nižji indeks plodnosti, manjše število rumenih teles, mest implantacije in izguba zarodka po implantaciji), vendar pa učinkov na plodnost niso opazili pri izpostavljenostih, ki so bile enake 1,9-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg. Učinki so izzveneli 1 mesec po koncu zdravljenja.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih niso opazili malformacij ploda. V študiji embriofetalnega razvoja pri brejih kuncih so opazili učinke na preživetje zarodkov in plodov pri najmanjšem preskušanem odmerku pri izpostavljenostih, ki so bile enake 0,14-kratniku vrednosti nevezane AUC pri človeku pri MRHD 200 mg. Opazili so povečano incidenco nezakostenelih falang in kosti v gležnju zadnjih okončin ter falang sprednjih okončin pri mladičih, pri čemer so učinke na falange sprednjih okončin opazili pri 0,14-kratniku vrednosti nevezane AUC pri človeku pri MRHD 200 mg.

V študiji embriofetalnega razvoja pri brejih podganah so sicer opazili povečano odmrtnost zarodkov in plodov, vendar ne pri izpostavljenostih, ki so bile enake 10-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg. Pri plodih so opazili povečano incidenco skeletnih sprememb kratkih 13. reber, skrajšanih ventralnih odrastkov, odebeljenih reber in nezakostenelih metatarzalnih kosti, vendar ne pri izpostavljenostih, ki so bile enake 2,3-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri brejih podganah so imele samice-matere distocijo s podaljšano kotitvijo, mladiči pa so imeli manjšo telesno maso in nižjo stopnjo preživetja v postnatalnem obdobju. Pri izpostavljenostih, ki so bile enake 2,3-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg, niso opazili škodljivega vpliva na mater ali razvoj samic-mater ali potomcev.

Dajanje abrocitiniba mladim podganam z začetkom na 10. dan po kotitvi (pri starosti, primerljivi s človeškim novorojenčkom, starim 3 mesece) je povzročilo neželene mikroskopske in makroskopske spremembe kosti, vključno z nepravilno rotacijo tačk, zlomi in/ali nepravilnostmi glave stegenice pri izpostavljenostih, ki so bile $\geq 0,8$ -kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 200 mg. Dajanje abrocitiniba mladim podganam z začetkom na 21. dan po kotitvi ali pozneje (pri starosti, primerljivi s človekom, starim 2 leti ali več) ni bilo povezano z mikroskopskimi in makroskopskimi spremembami kosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460i)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341ii)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol (E1521)
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko iz polipropilena, ki vsebuje 14 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omot iz polivinilidenklorida (PVDC) s prekrivno aluminijasto folijo, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 14, 28 ali 91 filmsko obloženih tablet.

Cibinqo 100 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz HDPE z zaporko iz polipropilena, ki vsebuje 14 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omot iz PVDC s prekrivno aluminijasto folijo, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 14, 28 ali 91 filmsko obloženih tablet.

Cibinqo 200 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz HDPE z zaporko iz polipropilena, ki vsebuje 14 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omot iz PVDC s prekrivno aluminijasto folijo, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 14, 28 ali 91 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. december 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom abrocitiniba na trg v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen povečanju ozaveščenosti o tveganjih glede varnosti zdravila, kar vključuje okužbe (vključno s herpesom zostrom ter resnimi in oportunističnimi okužbami), vensko tromboembolijo (VTE), maligne bolezni, pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE – major adverse cardiovascular events) in embriofetalno toksičnost po izpostavljenosti *in utero*.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih bo abrocitinib na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma predpisovali,

izdajali oziroma uporabljali abrocitinib, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv oziroma imeli dostop do njega:

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravnike,
- kartico za bolnika.

Vodnik za zdravnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- razdelek o abrocitinibu z opisom indikacije in odmerjanja;
- informacije za zdravstvene delavce o tem, kako lahko seznanijo bolnike s pomenom kartice za bolnika;
- uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več
 - informacije, ki poudarjajo tveganja pri teh bolnikih in uporabo 100 mg odmerka;
- *okužbe (vključno s herpesom zostrom ter resnimi in oportunističnimi okužbami)*
 - podatek, da zdravila Cibinqo ne smemo uporabljati pri bolnikih z aktivnimi resnimi sistemskimi okužbami,
 - informacije o tveganju za okužbe med zdravljenjem z zdravilom Cibinqo,
 - podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za okužbo s specifičnimi kliničnimi ukrepi (katere laboratorijske parametre je treba upoštevati pri uvedbi zdravljenja z zdravilom Cibinqo, presejanje za TB, presejanje za hepatitis B in hepatitis C, imunizacija bolnikov v skladu z lokalnimi smernicami in začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom Cibinqo, če se okužba ne odziva na standardno zdravljenje, dokler okužba ne izzveni),
 - informacije o tem, da se je treba izogibati uporabi živih, oslavljenih cepiv med ali tik pred zdravljenjem in navedba primerov živih oslavljenih cepiv,
 - priporočilo, da je treba pri predpisovanju abrocitiniba upoštevati dejavnike tveganj za okužbe, vključno z višjo starostjo in sladkorno boleznijo;
- *VTE*
 - informacije z opisom tveganja za VTE med zdravljenjem z zdravilom Cibinqo,
 - primeri dejavnikov tveganj, zaradi katerih lahko pri bolniku obstaja večje tveganje za VTE, in v katerih primerih je potrebna previdnost pri uporabi abrocitiniba,
 - informacije o tem, da je treba bolnike redno ocenjevati glede sprememb v tveganju za VTE,
 - informacije o ukrepanju v primeru pojava kliničnih znakov VTE, vključno s takojšnjo oceno in potrebo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cibinqo;
- *maligna bolezen*
 - informacije o tem, da se sme pri bolnikih z velikim tveganjem za maligne bolezni abrocitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja, s primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja veliko tveganje,
 - opomnik, da morajo bolniki opravljati redne preglede kože;
- *MACE*
 - informacije o tem, da se sme pri bolnikih z velikim tveganjem za MACE abrocitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja, s primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja veliko tveganje,
 - informacije o tem, da je treba preveriti ravni lipidov pred začetkom zdravljenja, po 4 tednih zdravljenja in nato v skladu s kliničnimi smernicami. Ravni lipidov je treba obvladovati v skladu s kliničnimi smernicami;
- *embriofetalna toksičnost po izpostavljenosti in utero*
 - informacije o tem, da podatkov o uporabi zdravila Cibinqo pri nosečnicah ni oziroma so omejeni,
 - podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za izpostavljenost med nosečnostjo pri ženskah v rodni dobi na podlagi naslednjega: zdravilo Cibinqo je med nosečnostjo kontraindicirano, ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 1 mesec po prenehanju peroralne uporabe zdravila

Cibinqo, in bolnicam je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravstvenega delavca, če menijo, da bi lahko bile noseče, ali če nosečnost potrdijo.

Izobraževalno gradivo za bolnike mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- kartico za bolnika.

- **Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo Cibinqo;
 - informacijo, da mora imeti bolnik kartico za bolnika vedno pri sebi in jo mora pokazati zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njegovo oskrbo (tj. zdravnikom, ki niso predpisali zdravila Cibinqo, zdravstvenim delavcem na urgenci itn.);
 - opis zdravila Cibinqo (tj. kaj to zdravilo je in za kaj ga uporabljamo);
 - tveganje za okužbe:
 - opis znakov/simptomov okužb, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravstvenega delavca;
 - informacije za bolnike in zdravstvene delavce glede tveganja pri uporabi živih cepiv tik pred in med zdravljenjem z zdravilom Cibinqo, s primeri živih cepiv;
 - tveganje za krvne strdke v venah ali pljučih:
 - opis znakov/simptomov krvnih strdkov v venah (globoka venska tromboza) ali pljučih (pljučna embolija), ki jih mora bolnik poznati, da lahko nemudoma poišče pomoč zdravstvenega delavca;
 - tveganje za bolezen srca:
 - opis znakov/simptomov boleznih srca, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravstvenega delavca;
 - opomnik o tveganju za raka. Opomnik glede kožnega raka, da mora bolnik obvestiti zdravnika, če opazi kakršnokoli novo tvorbo na koži;
 - opis določenih tveganj, ki jih morajo poznati bolnik in zdravstveni delavci, ki so vključeni v njegovo oskrbo, kar vključuje:
 - potrebo po laboratorijskem spremljanju, vključno s spremljanjem glede pojava visoke ravni holesterola,
 - opomnik, da je treba uporabljati kontracepcijo, da je zdravilo Cibinqo kontraindicirano med nosečnostjo in da mora bolnica obvestiti zdravstvenega delavca, če zanosi med jemanjem zdravila Cibinqo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IN NALEPKA NA PLASTENKI ZA 50 MG

1. IME ZDRAVILA

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete
abrocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg abrocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat (za več informacij glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla s pretisnimi omoti
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
91 filmsko obloženih tablet

Plastenka
14 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Tablet ne smete razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Škatla s pretisnimi omoti

EU/1/21/1593/003 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/004 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/005 91 filmsko obloženih tablet

Plastenka

EU/1/21/1593/001 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/002 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cibinqo 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI ZA 50 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete
abrocitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IN NALEPKA NA PLASTENKI ZA 100 MG

1. IME ZDRAVILA

Cibinqo 100 mg filmsko obložene tablete
abrocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg abrocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat (za več informacij glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla s pretisnimi omoti
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
91 filmsko obloženih tablet

Plastenka
14 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Tablet ne smete razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Škatla s pretisnimi omoti

EU/1/21/1593/008 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/009 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/010 91 filmsko obloženih tablet

Plastenka

EU/1/21/1593/006 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/007 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cibinqo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI ZA 100 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Cibinqo 100 mg filmsko obložene tablete
abrocitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IN NALEPKA NA PLASTENKI ZA 200 MG

1. IME ZDRAVILA

Cibinqo 200 mg filmsko obložene tablete
abrocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg abrocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat (za več informacij glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla s pretisnimi omoti
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
91 filmsko obloženih tablet

Plastenka
14 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Tablet ne smete razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Škatla s pretisnimi omoti

EU/1/21/1593/013 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/014 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/015 91 filmsko obloženih tablet

Plastenka

EU/1/21/1593/011 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1593/012 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cibinqo 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI ZA 200 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Cibinqo 200 mg filmsko obložene tablete
abrocitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cibinqo 50 mg filmsko obložene tablete
Cibinqo 100 mg filmsko obložene tablete
Cibinqo 200 mg filmsko obložene tablete
abrocitinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila za uporabo vam bo zdravnik izročil kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni. Kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cibinqo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cibinqo
3. Kako jemati zdravilo Cibinqo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cibinqo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cibinqo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cibinqo vsebuje učinkovino abrocitinib. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janusove kinaze, ki pomagajo zmanjšati vnetje. Zdravilo deluje tako, da zmanjša aktivnost encima v telesu, imenovanega "Janusova kinaza", ki sodeluje pri vnetju.

Zdravilo Cibinqo uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki ga imenujemo tudi atopijski ekcem. S tem, ko zmanjša aktivnost encimov Janusovih kinaz, zdravilo Cibinqo zmanjša srbenje in vnetje kože. To lahko posledično zmanjša motnje spanja in druge posledice atopijskega ekcema, kot sta tesnoba ali depresija, ter izboljša splošno kakovost življenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cibinqo

Ne jemljite zdravila Cibinqo

- če ste alergični na abrocitinib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate potekajočo resno okužbo, vključno s tuberkulozo;
- če imate hude težave z jetri;
- če ste noseči ali dojite (glejte poglavje "Nosečnost, kontracepcija, dojenje in plodnost").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Cibinqo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate okužbo ali imate pogosto okužbe. Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi, kot so vročina, rane, večja utrujenost kot običajno ali težave z zobmi, saj so to lahko znaki okužbe. Zdravilo Cibinqo lahko zmanjša sposobnost telesa, da se brani pred okužbami, in lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča verjetnost za novo okužbo. Če imate sladkorno bolezen ali ste stari 65 let ali več, lahko pri vas obstaja večja verjetnost za okužbe;
- imate ali ste imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z nekom, ki je imel tuberkulozo. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cibinqo pri vas opravil test za ugotavljanje tuberkuloze in ga morda ponovno opravil med zdravljenjem;
- ste kdaj imeli okužbo s herpesom (pasovec), saj zdravilo Cibinqo lahko omogoči, da se ponovno pojavi. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi boleč kožni izpuščaj z mehurji, saj je to lahko znak pasovca;
- ste kdaj imeli hepatitis B ali hepatitis C;
- so vas pred kratkim cepili ali načrtujete cepljenje (imunizacijo) – nekatera cepiva (živa cepiva) namreč med uporabo zdravila Cibinqo niso priporočljiva;
- ste v preteklosti imeli krvne strdke v venah nog (globoko vensko trombozo) ali pljučih (pljučno embolijo) ali imate povečano tveganje za njihov pojav (na primer, če ste pred kratkim imeli večji kirurški poseg, če uporabljate hormonske kontraceptive/hormonsko nadomestno zdravljenje, če so pri vas ali vaših ožjih sorodnikih ugotovili motnjo strjevanja krvi). Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Cibinqo primerno za vas. Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo nenadna kratka sapa ali težave z dihanjem, bolečine v prsnem košu ali bolečina v zgornjem delu hrbta, otekanje noge ali roke, bolečina v nogah ali občutljivost nog ali pordelost ali sprememba barve na nogi ali roki, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah;
- imate ali ste imeli težave s srcem. V tem primeru se bo zdravnik z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Cibinqo primerno za vas;
- imate ali ste imeli raka, kadite ali ste kadili v preteklosti. V tem primeru se bo zdravnik z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Cibinqo primerno za vas;
- pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Cibinqo, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Zdravnik vam bo morda priporočil, da med zdravljenjem z zdravilom Cibinqo opravljate redne preglede kože. Obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži oziroma se spremeni videz obstoječih kožnih sprememb.

Dodatne preiskave za spremljanje

Zdravnik bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Cibinqo opravljal krvne preiskave in po potrebi morda prilagodil zdravljenje.

Otroci

To zdravilo ni odobreno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, saj varnost in koristi zdravila Cibinqo pri tej skupini še niso ugotovljene.

Druga zdravila in zdravilo Cibinqo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu pred začetkom jemanja zdravila Cibinqo povejte zlasti, če jemljete katero od zdravil za zdravljenje:

- glivičnih okužb (na primer flukonazol), depresije (na primer fluoksetin ali fluvoksamin), možganske kapi (na primer tiklopidin), saj lahko ta zdravila okrepijo neželene učinke zdravila Cibinqo;
- zgage (na primer antacidi, famotidin ali omeprazol), saj lahko ta zdravila zmanjšajo količino zdravila Cibinqo v krvi;
- depresije (na primer citalopram, klobazam ali escitalopram), saj lahko zdravilo Cibinqo okrepi učinke teh zdravil;
- nevromfibromatoze tipa I (na primer selumetinib), saj lahko zdravilo Cibinqo okrepi učinke teh zdravil;

- srčnega popuščanja (na primer digoksin) ali možganske kapi (na primer dabigatran), saj lahko zdravilo Cibinqo okrepi učinke teh zdravil;
- epileptičnih napadov (na primer S-mefenitoin), saj lahko zdravilo Cibinqo okrepi učinke teh zdravil;
- možganske kapi (na primer klopidogrel), saj lahko zdravilo Cibinqo zmanjša učinke teh zdravil;
- astme, revmatoidnega artritisa ali atopijskega dermatitisa (na primer biološka zdravila na osnovi protiteles, zdravila, ki uravnavajo imunski odziv telesa, na primer ciklosporin, drugi zaviralci Janusove kinaze, na primer baricitinib, upadacitinib), saj lahko ta zdravila povečajo tveganje za neželene učinke.

Zdravnik vam lahko naroči, da se izogibajte uporabi zdravila Cibinqo ali da ga prenehajte jemati, če jemljete katero od zdravil za zdravljenje:

- tuberkuloze (na primer rifampicin), epileptičnih napadov ali krčev (na primer fenitoin), raka prostate (na primer apalutamid, enzalutamid) ali okužbe z virusom HIV (na primer efavirenz), saj lahko ta zdravila zmanjšajo učinkovitost zdravila Cibinqo.

Če karkoli od navedenega zgoraj velja za vas ali če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila Cibinqo posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost, kontracepcija, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija pri ženskah

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Cibinqo in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila. Zdravnik vam lahko svetuje glede primernih metod kontracepcije.

Nosečnost

Ne jemljite zdravila Cibinqo, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, saj lahko škoduje dojenčku v obdobju razvoja. Če zanosite ali menite, da ste med zdravljenjem morda zanosili, takoj obvestite zdravnika.

Dojenje

Zdravilo Cibinqo ne uporabljajte med dojenjem, saj ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko, in škoduje dojenčku. Z zdravnikom se morate odločiti, ali boste dojili ali uporabljali to zdravilo.

Plodnost

Zdravilo Cibinqo lahko pri ženskah v rodni dobi povzroči začasno zmanjšanje plodnosti. Ta učinek je reverzibilen po prenehanju zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cibinqo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Cibinqo vsebuje laktozo monohidrat in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let in več, lahko obstaja večje tveganje za okužbe, srčni infarkt in nekatere vrste raka. Zdravnik se lahko odloči, da zdravljenje z zdravilom Cibinqo ni primerno za vas.

3. Kako jemati zdravilo Cibinqo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Cibinqo je tableta, ki jo je treba zaužiti. To zdravilo lahko uporabljate skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje ekcema, ki jih nanašate na kožo, ali kot samostojno zdravilo.

Priporočeni začetni odmerek za odrasle in mladostnike (stare od 12 let do 17 let) s telesno maso vsaj 59 kg je 100 mg ali 200 mg enkrat na dan, kot vam ga je predpisal zdravnik. Zdravnik lahko poveča ali zmanjša vaš odmerek glede na to, kako dobro zdravilo učinkuje.

Nekateri bolniki potrebujejo manjši začetni odmerek in zdravnik vam lahko predpiše 100 mg enkrat na dan, če:

- ste stari 65 let ali več;
- imate določeno zdravstveno anamnezo ali bolezensko stanje;
- ste mladostnik (star od 12 let do 17 let) s telesno maso od 25 kg do 58 kg.

Če imate zmerne do hude težave z ledvicami, ali če so vam predpisali nekatera druga zdravila, je začetni odmerek lahko 50 mg ali 100 mg enkrat na dan. Začetni odmerek vam bodo določili glede na vaše potrebe in zdravstveno zgodovino ali zdravstveno stanje, zato morate pri jemanju tega zdravila natančno upoštevati navodila zdravnika.

Po začetku zdravljenja lahko zdravnik prilagodi odmerek glede na učinkovanje zdravila in morebitne neželene učinke, ki se vam pojavijo. Če bo zdravilo dobro učinkovalo, lahko zdravnik odmerek zmanjša. Zdravljenje lahko tudi začasno ali trajno prekine, če krvne preiskave pokažejo majhno število belih krvnih celic ali krvnih ploščic.

Če zdravilo Cibinqo jemljete 24 tednov in še vedno ni znakov izboljšanja, se zdravnik lahko odloči za trajno prekinitev zdravljenja.

Tableto morate pogoltniti celo z vodo. Tablete pred zaužitjem ne smete razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti, saj to lahko spremeni količino zdravila, ki pride v telo.

Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje. Če se pri vas ob jemanju tega zdravila pojavi občutek siljenja na bruhanje (navzea), lahko pomaga, da ga vzamete s hrano. Da si boste lažje zapomnili, da morate vzeti zdravilo, je priporočljivo, da ga jemljete vsak dan ob istem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cibinqo, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cibinqo, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Pri vas se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki so opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cibinqo

- Če izpustite odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, preprosto izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Cibinqo

Zdravila Cibinqo ne smete prenehati jemati, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom in poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavijo katerikoli znaki:

- pasovca (herpesa zostra), bolečega kožnega izpuščaja z mehurji in vročino;
- krvnih strdkov v pljučih, nogah ali medenici s simptomi, kot so boleča otečena noga, bolečine v prsnem košu ali kratka sapa.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek siljenja na bruhanje (navzea)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- herpes na ustnicah in druge vrste okužb z virusom herpesa simpleksa
- bruhanje
- bolečina v želodcu
- glavobol
- omotica
- akne
- zvišanje ravni encima, imenovanega kreatin-fosfokinaza, kar pokaže krvna preiskava

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- pljučnica (okužba pljuč)
- majhno število krvnih ploščic, kar pokaže krvna preiskava
- majhno število belih krvnih celic, kar pokaže krvna preiskava
- visoka raven maščob v krvi (holesterola), kar pokaže krvna preiskava (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cibinqo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, plastenki in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cibinqo

- Učinkovina je abrocitinib.
Ena 50 mg tableta vsebuje 50 mg abrocitiniba.
Ena 100 mg tableta vsebuje 100 mg abrocitiniba.
Ena 200 mg tableta vsebuje 200 mg abrocitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341ii), natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat (E470b).
Filmska obloga: hipomeloza (E464), titanov dioksid (E171), laktoza monohidrat, makrogol (E1521), triacetin (E1518), rdeči železov oksid (E172) (glejte poglavje 2 Zdravilo Cibinqo vsebuje laktozo in natrij).

Izgled zdravila Cibinqo in vsebina pakiranja

50 mg tablete zdravila Cibinqo so rožnate, približno 11 mm dolge in 5 mm široke ovalne tablete z oznako "PFE" na eni strani in "ABR 50" na drugi strani.

100 mg tablete zdravila Cibinqo so rožnate okrogle tablete premera približno 9 mm z oznako "PFE" na eni strani in "ABR 100" na drugi strani.

200 mg tablete zdravila Cibinqo so rožnate, približno 18 mm dolge in 8 mm široke ovalne tablete z oznako "PFE" na eni strani in "ABR 200" na drugi strani.

50 mg, 100 mg in 200 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih iz polivinilidenklorida (PVDC) s prekrivno aluminijasto folijo ali plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko iz polipropilena. En pretisni omot vsebuje 14, 28 ali 91 tablet. Ena plastenka vsebuje 14 ali 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.