

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cibinqo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Cibinqo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Cibinqo 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Cibinqo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αμπροσιτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1,37 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Cibinqo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg αμπροσιτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,73 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Cibinqo 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αμπροσιτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5,46 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Cibinqo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, οβάλ δισκίο με μήκος περίπου 11 mm και πλάτος περίπου 5 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «PFE» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ABR 50» στην άλλη.

Cibinqo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, στρογγυλό δισκίο διαμέτρου περίπου 9 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «PFE» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ABR 100» στην άλλη.

Cibinqo 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, οβάλ δισκίο με μήκος περίπου 18 mm και πλάτος περίπου 8 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «PFE» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ABR 200» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cibirgo ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 100 mg ή 200 mg μία φορά την ημέρα με βάση τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς:

- Η δόση έναρξης 100 mg μία φορά την ημέρα συνιστάται για ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάντος (major adverse cardiovascular events - MACE) και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς σε δόση 100 mg μία φορά την ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση των 200 mg μία φορά την ημέρα ενδέχεται να είναι κατάλληλη για τους ασθενείς που δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ, MACE και κακοήθειας με υψηλό φορτίο νόσου ή για τους ασθενείς με ανεπαρκή απόκριση στη δόση των 100 mg μία φορά την ημέρα. Αφού ελεγχθεί η νόσος, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 100 mg μία φορά την ημέρα. Εάν δεν διατηρηθεί ο έλεγχος της νόσου μετά τη μείωση της δόσης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της θεραπείας με δόση 200 mg μία φορά την ημέρα. Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών), βάρους 25 kg έως < 59 kg, συνιστάται δόση έναρξης 100 mg μία φορά την ημέρα. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς στα 100 mg μία φορά την ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg μία φορά την ημέρα. Σε εφήβους με βάρος τουλάχιστον 59 kg, ενδέχεται να είναι κατάλληλη δόση έναρξης 100 mg ή 200 mg μία φορά την ημέρα.

Για τη συντήρηση θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης.

Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες.

Το Cibirgo μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς φαρμακευτικές τοπικές θεραπείες για την ατοπική δερματίτιδα.

Εργαστηριακή παρακολούθηση

3 Πίνακας 1. Εργαστηριακές μετρήσεις και οδηγίες παρακολούθησης

Εργαστηριακές μετρήσεις	Οδηγία παρακολούθησης	Ενέργεια
Γενική εξέταση αίματος που συμπεριλαμβάνει αριθμό αιμοπεταλίων, απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC), απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) και αιμοσφαιρίνη (Hb)	Πριν από την έναρξη της θεραπείας, 4 εβδομάδες μετά την έναρξη και μετέπειτα σύμφωνα με την τυπική αντιμετώπιση του ασθενούς.	Αιμοπετάλια: Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι αριθμοί αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ALC: Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ALC είναι $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ και μπορεί να συνεχιστεί όταν ο ALC επανέλθει πάνω από αυτή την τιμή. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν η τιμή επιβεβαιωθεί.
		ANC: Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ANC είναι $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ και μπορεί να συνεχιστεί όταν ο ANC επανέλθει πάνω από αυτή την τιμή.
		Hb: Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η Hb είναι $< 8 \text{ g/dL}$ και μπορεί να συνεχιστεί όταν η Hb επανέλθει πάνω από αυτή την τιμή.
Λιπίδια	Πριν από την έναρξη της θεραπείας, 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα ανάλογα με τον κίνδυνο του ασθενούς για καρδιαγγειακή νόσο και τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για υπερλιπιδαιμία.	Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία.

Έναρξη της θεραπείας

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ή σε ασθενείς που έχουν τιμή αιμοσφαιρίνης $< 10 \text{ g/dL}$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσωρινή διακοπή της δόσης

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη, σηψαιμία ή ευκαιριακή λοίμωξη, θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της δόσης έως ότου ελεγχθεί η λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδέχεται να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της δόσης για την αντιμετώπιση των παθολογικών τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων όπως περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να λάβουν τη δόση το συντομότερο δυνατόν, εκτός και εάν απομένουν λιγότερο από 12 ώρες έως την επόμενη δόση, οπότε ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε. Στη συνέχεια η χορήγηση δόσης θα συνεχίζεται με το κανονικό χρονοδιάγραμμα.

Αλληλεπιδράσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλούς ισχυρούς αναστολείς του CYP2C19 και μέτριους αναστολείς του CYP2C9 ή μόνο ισχυρούς αναστολείς του CYP2C19 (π.χ. φλουβοξαμίνη, φλουκοναζόλη, φλουοξετίνη και τικλοπιδίνη) η συνιστώμενη δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά το ήμισυ, σε 100 mg ή 50 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς των ενζύμων του CYP2C19/CYP2C9 (π.χ. ριφαμπικίνη, απαλουταμίδη, εφαβιρένζη, ενζαλουταμίδη, φαινυτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες μείωσης οξέος (π.χ. αντιόξινα, αναστολείς αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο δόσης 200 mg αμπροσιτινίμης μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, δηλαδή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 έως < 90 mL/min.

Σε ασθενείς με μέτρια (eGFR 30 έως < 60 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση αμπροσιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται κατά το ήμισυ, σε 100 mg ή 50 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 50 mg μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg (βλ. Παράγραφο 5.2).

Η αμπροσιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) ή μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία. Η αμπροσιτινίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι

Για τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cibipro σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος μία φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ναυτία, η λήψη των δισκίων μαζί με φαγητό μπορεί να βελτιώσει τη ναυτία.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να διαιρούνται, να συνθλίβονται ή να μασώνται επειδή αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή, σοβαρή συστηματική λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (TB) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση και θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον εφόσον δεν είναι διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες για τους ασθενείς:

- ηλικίας 65 ετών και άνω,
- ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (όπως ασθενείς που είναι νυν ή πρώην μακροχρόνιοι καπνιστές),
- ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας)

Λοιμώξεις/σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν αμπροσιτινίμη. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις σε κλινικές δοκιμές ήταν ο απλός έρπητας, ο έρπητας ζωστήρας και η πνευμονία (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και στον πληθυσμό που πάσχει από διαβήτη γενικά, η θεραπεία των ηλικιωμένων και των ασθενών με διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σε ασθενείς 65 ετών και άνω, η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον εφόσον δεν είναι διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργή, σοβαρή συστηματική λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.3).

Πριν από την έναρξη της αμπροσιτινίμης θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας σε ασθενείς:

- με χρόνια ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη
- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε TB
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης
- που διαμένουν ή έχουν ταξιδέψει σε περιοχές όπου υπάρχει ενδημική TB ή μυκητιάσεις ή,
- με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοίμωξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία με αμπροσιτινίμη. Ένας ασθενής που αναπτύσσει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να υποβάλλεται αμέσως σε πλήρεις διαγνωστικές εξετάσεις και να ξεκινά κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία. Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην τυπική θεραπεία.

Φυματίωση

Σε κλινικές μελέτες με αμπροσιτινίμη παρατηρήθηκε η εμφάνιση φυματίωσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση για TB πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενώ για ασθενείς σε περιοχές όπου η TB είναι σε μεγάλο βαθμό ενδημική θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ετήσιας εξέτασης. Η αμπροσιτινίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή TB (βλ. παράγραφο 4.3). Για ασθενείς με νέα διάγνωση λανθάνουσας TB ή προηγούμενης μη αντιμετωπισθείσας λανθάνουσας TB, η προληπτική θεραπεία για τη λανθάνουσα TB θα πρέπει να αρχίζει πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Επανενεργοποίηση ιών

Σε κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ιών, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα (π.χ. έρπητα ζωστήρα, απλού έρπητα) (βλ. παράγραφο 4.8). Το ποσοστό των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόση 200 mg, ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, είχαν ιατρικό ιστορικό έρπητα ζωστήρα, είχαν επιβεβαιωμένο $ALC < 1 \times 10^3/mm^3$ πριν από το συμβάν και σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει έρπητα ζωστήρα, θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου υποχωρήσει το επεισόδιο.

Η εξέταση για ιογενή ηπατίτιδα θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από την έναρξη της θεραπείας, αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς με ενδείξεις λοίμωξης ενεργής ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C (θετική εξέταση PCR για ηπατίτιδα C) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς που είχαν αρνητικό αντιγόνο επιφανείας ιού της ηπατίτιδας Β, θετικό αντίσωμα πυρήνα ιού ηπατίτιδας Β και θετικό αντίσωμα επιφανείας ιού της ηπατίτιδας Β υποβλήθηκαν σε εξέταση για DNA του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Οι ασθενείς που είχαν HBV DNA πάνω από το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLQ) αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς που είχαν HBV DNA αρνητικό ή κάτω από το LLQ μπορούσαν να ξεκινήσουν θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονταν σε παρακολούθηση του HBV DNA. Εάν υπήρχε ανίχνευση του HBV DNA, ο ασθενής παραπέμπονταν σε ηπατολόγο.

Εμβολιασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβολιασμό για τους ασθενείς που λαμβάνουν αμπροσιτινίμη. Η χρήση ζωντανών, εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν από τη θεραπεία. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, συνιστάται να έχουν ολοκληρώσει οι ασθενείς όλους τους προβλεπόμενους εμβολιασμούς, συμπεριλαμβανομένου του προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του έρπητα ζωστήρα, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού.

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Έχουν παρατηρηθεί συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε ασθενείς που λαμβάνουν αμπροσιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη της τοφασιτινίμης (έναν άλλον αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενο υψηλότερο ποσοστό ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), με την τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF.

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ΦΘΕ με την αμπροσιτινίμη 200 mg σε σύγκριση με την αμπροσιτινίμη 100 mg.

Στους ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE)» και «Κακοήθεια») η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον εφόσον δεν είναι διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Στους ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εκτός από καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια, η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ εκτός από τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή τους παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια περιλαμβάνουν προηγούμενη ΦΘΕ, ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κληρονομική διαταραχή πήκτικότητας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμπροσιτινίμη για την αξιολόγηση τυχόν αλλαγών του κινδύνου για ΦΘΕ.

Να αξιολογείτε αμέσως τους ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΦΘΕ και να διακόπτετε την αμπροσιτινίμη σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ΦΘΕ, ανεξάρτητα από τη δόση.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE)

Συμβάντα MACE έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αμπροσιτινίμη.

Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη της τοφασιτινίμης (έναν άλλον αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), τα οποία ορίζονται ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF.

Συνεπώς, σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι νυν ή πρώην μακροχρόνιοι καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον εφόσον δεν είναι διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Κακοήθεια (εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος [ΜΜΚΔ])

Έχουν αναφερθεί λέμφωμα και άλλες κακοήθειες σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς JAK, συμπεριλαμβανομένης της αμπροσιτινίμης.

Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη της τοφασιτινίμης (έναν άλλον αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό κακοηθειών, ειδικότερα καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (ΜΜΚΔ), με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF.

Υψηλότερο ποσοστό κακοηθειών (εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, ΜΜΚΔ) παρατηρήθηκε με αμπροσιτινίμη 200 mg σε σύγκριση με αμπροσιτινίμη 100 mg.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι νυν ή πρώην μακροχρόνιοι καπνιστές ή με άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας), η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον εφόσον δεν είναι διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Έχουν αναφερθεί ΜΜΚΔ σε ασθενείς που λαμβάνουν αμπροσιτινίμη. Η περιοδική εξέταση του δέρματος συνιστάται σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε εκείνους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος.

Αιματολογικές διαταραχές

Επιβεβαιωμένος ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ και αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ παρατηρήθηκαν σε λιγότερους από 0,5% των ασθενών σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με αμπροσιτινίμη δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, ANC $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ή σε ασθενείς που έχουν τιμή αιμοσφαιρίνης $< 10 \text{ g/dL}$ (βλ. παράγραφο 4.2). Η γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα σύμφωνα με την τυπική αντιμετώπιση των ασθενών (βλ. Πίνακα 1).

Λιπίδια

Αναφέρθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των παραμέτρων των λιπιδίων του αίματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπροσιτινίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι παράμετροι των λιπιδίων θα πρέπει να αξιολογούνται περίπου 4 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα ανάλογα με τον κίνδυνο του ασθενούς για καρδιαγγειακή νόσο (βλ.

Πίνακα 1). Η επίδραση αυτών των αυξήσεων των παραμέτρων των λιπιδίων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί. Οι ασθενείς με παθολογικές παραμέτρους των λιπιδίων θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω παρακολούθηση και αντιμετώπιση σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, λόγω των γνωστών καρδιαγγειακών κινδύνων που σχετίζονται με την υπερλιπιδαιμία.

Ηλικιωμένοι

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό του πληθυσμού των ενηλίκων, εκτός από τις ακόλουθες εξαιρέσεις: υψηλότερο ποσοστό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω διέκοψαν από τις κλινικές μελέτες και ήταν πιο πιθανό να έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ήταν πιο συχνό να παρουσιάσουν χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων και ALC. Το ποσοστό εμφάνισης έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ήταν υψηλότερο από αυτό των νεότερων ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8). Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου MACE, κακοηθειών, σοβαρών λοιμώξεων και θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, όπως παρατηρήθηκε σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη της τοφασιτινίμης (έναν άλλον αναστολέα JAK), η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνον εφόσον δεν είναι διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Καταστάσεις ανοσοκαταστολής ή φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς με διαταραχές ανοσοανεπάρκειας ή συγγενή πρώτου βαθμού με κληρονομική ανοσοανεπάρκεια αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για αυτούς τους ασθενείς.

Ο συνδυασμός με ανοσοτροποποιητικούς βιολογικούς παράγοντες, ισχυρά ανοσοκατασταλτικά όπως η κυκλοσπορίνη ή άλλους αναστολείς κινάσης Janus (JAK) δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση τους με αμπροσιτινίμη δεν συνιστάται, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος πρόσθετης ανοσοκαταστολής.

Έκδοχα

Λακτόζη μονοϋδρική

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της αμπροσιτινίμης

Η αμπροσιτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από τα ένζυμα CYP2C19 και CYP2C9 και σε μικρότερο βαθμό από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2B6 και οι δραστικοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τους νεφρούς και αποτελούν υποστρώματα του μεταφορέα οργανικού ανιόντος 3 (OAT3). Κατά συνέπεια, οι εκθέσεις της αμπροσιτινίμης ή/και των δραστικών μεταβολιτών της μπορεί να επηρεάζονται από φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν αυτά τα ένζυμα και τον μεταφορέα. Οι κατάλληλες τροποποιήσεις της δόσης περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.

Συγχορήγηση με αναστολείς του CYP2C19/CYP2C9

Όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα 100 mg αμπροσιτινίμης με φλουβοξαμίνη (ισχυρός αναστολέας του CYP2C19 και μέτριος αναστολέας του CYP3A) ή με φλουκοναζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP2C19, μέτριος αναστολέας του CYP2C9 και CYP3A), ο βαθμός έκθεσης της δραστικής ομάδας της αμπροσιτινίμης (βλ. παράγραφο 5.2) αυξήθηκε κατά 91% και 155%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP2C19/CYP2C9

Η χορήγηση 200 mg αμπροσιτινίμης μετά από πολλαπλές δόσεις ριφαμικίνης, ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων CYP, προκάλεσε μείωση της έκθεσης της δραστικής ομάδας της αμπροσιτινίμης κατά περίπου 56% (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορήγηση με αναστολείς του OAT3

Όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα 200 mg αμπροσιτινίμης με προβενεσίδη, έναν αναστολέα του OAT3, οι εκθέσεις της δραστικής ομάδας της αμπροσιτινίμης αυξήθηκαν κατά περίπου 66%. Αυτό δεν είναι κλινικά σημαντικό και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Συγχορήγηση με προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH

Όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα 200 mg αμπροσιτινίμης με φαμοτιδίνη 40 mg, έναν ανταγωνιστή H₂ υποδοχέων, οι εκθέσεις του ενεργού τμήματος της αμπροσιτινίμης μειώθηκαν κατά περίπου 35%. Η επίδραση της αύξησης του γαστρικού pH με αντιόξινα, ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη) στη φαρμακοκινητική της αμπροσιτινίμης δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι παρόμοια με εκείνη που απαντάται με τη φαμοτιδίνη. Η υψηλότερη ημερήσια δόση των 200 mg θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH, καθώς μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της αμπροσιτινίμης.

Δυνητική επίδραση της αμπροσιτινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της αμπροσιτινίμης σε μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη).

In vitro, η αμπροσιτινίμη είναι ένας αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η συγχορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης (υπόστρωμα της P-gp), με εφάπαξ δόση 200 mg αμπροσιτινίμης αύξησε την AUC_{inf} και τη C_{max} της δαβιγατράνης κατά περίπου 53% και 40%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση ως μονοθεραπεία. Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση αμπροσιτινίμης και δαβιγατράνης. Η επίδραση της αμπροσιτινίμης στην φαρμακοκινητική άλλων υποστρωμάτων της P-gp δεν έχει αξιολογηθεί. Απαιτείται προσοχή καθώς ενδέχεται να αυξηθούν τα επίπεδα των υποστρωμάτων της P-gp με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η διγοξίνη.

In vitro, η αμπροσιτινίμη είναι αναστολέας του ενζύμου CYP2C19. Η συγχορήγηση 200 mg αμπροσιτινίμης μία φορά ημερησίως με εφάπαξ δόση 10 mg ομεπραζόλης αύξησε την AUC_{inf} και τη C_{max} της ομεπραζόλης κατά περίπου 189% και 134%, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι η αμπροσιτινίμη είναι μέτριος αναστολέας του ενζύμου CYP2C19. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση της αμπροσιτινίμης ταυτόχρονα με φάρμακα με στενό θεραπευτικού δείκτη που μεταβολίζονται κυρίως από το ένζυμο CYP2C19 (π.χ. S-μεφαινωϊίνη και κλοπιδογρέλη). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης για άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το ένζυμο CYP2C19 σύμφωνα με τις πληροφορίες αυτών των προϊόντων (π.χ. σιταλοπράμη, κλοβαζάμη, εσιταλοπράμη και σελουμετινίμη).

Η συγχορήγηση 200 mg αμπροσιτινίμης μία φορά ημερησίως με εφάπαξ δόση 100 mg καφεΐνης αύξησε την AUC_{inf} της καφεΐνης κατά 40%, ενώ δεν υπήρχε επίδραση στη C_{max}, υποδηλώνοντας ότι η αμπροσιτινίμη είναι ήπιος αναστολέας του ενζύμου CYP1A2. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για γενική προσαρμογή της δόσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Cibinqo. Θα πρέπει να ενθαρρύνεται η πρόληψη και ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αμπροσιτινίμπης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Η αμπροσιτινίμπη έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια, σκελετικές ανωμαλίες σε έμβρυα εγκύων αρουραίων και κουνελιών και επηρεάζει τον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Cibinqo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την παρουσία της αμπροσιτινίμπης στο ανθρώπινο γάλα, για τις επιδράσεις σε βρέφη που θηλάζουν ή για τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Η αμπροσιτινίμπη απεκκρίνονταν στο γάλα των αρουραίων που θηλάζαν. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί και το Cibinqo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Με βάση τα ευρήματα σε αρουραίους, η από του στόματος χορήγηση του Cibinqo μπορεί να προκαλέσει προσωρινά μειωμένη γονιμότητα σε θηλυκά σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων ήταν αναστρέψιμες εντός 1 μηνός από τη διακοπή της χορήγησης από του στόματος αμπροσιτινίμπης (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cibinqo δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (15,1%), κεφαλαλγία (7,9%), ακμή (4,8%), απλός έρπητας (4,2%), φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος αυξημένη (3,8%), έμετος (3,5%), ζάλη (3,4%) και άλγος άνω κοιλιακής χώρας (2,2%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις (0,3%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Συνολικά 3.848 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αμπροσιτινίμπη σε κλινικές μελέτες της ατοπικής δερματίτιδας. Μεταξύ αυτών, 3.050 ασθενείς (που αντιπροσώπευαν 5.166 ασθενο-έτη έκθεσης) ενσωματώθηκαν για ανάλυση ασφάλειας. Η ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας περιλάμβανε 1.997 ασθενείς που λάμβαναν σταθερή δόση αμπροσιτινίμπης 200 mg και 1.053 ασθενείς που λάμβαναν σταθερή δόση 100 mg. Υπήρχαν 2.013 ασθενείς με τουλάχιστον 48 εβδομάδες έκθεσης. Ενσωματώθηκαν πέντε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (703 ασθενείς που λάμβαναν 100 mg μία φορά την ημέρα, 684 ασθενείς που λάμβαναν 200 mg μία φορά την ημέρα και

438 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο) για την αξιολόγηση της ασφάλειας της αμπροσιτινίμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε διάρκεια έως 16 εβδομάδων.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ατοπικής δερματίτιδας, ανά τάξη συστήματος οργάνων και συχνότητα, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Απλός έρπητας ^α Έρπητας ζωστήρας ^β	Πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία Λεμφοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Υπερλιπιδαιμία ^γ
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία Ζάλη	
Αγγειακές διαταραχές			Φλεβική θρομβοεμβολή ^δ
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ακμή	
Παρακλινικές εξετάσεις		Φωσφοκινάση κρεατίνης αυξημένη $> 5 \times \text{ULN}$ ^ε	

α. Ο απλός έρπητας περιλαμβάνει τον στοματικό έρπητα, τον οφθαλμικό απλό έρπητα, τον έρπητα των γεννητικών οργάνων και την ερπητική δερματίτιδα.

β. Ο έρπητας ζωστήρας περιλαμβάνει τον οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα.

γ. Η υπερλιπιδαιμία περιλαμβάνει τη δυσλιπιδαιμία και την υπερχοληστερολαιμία.

δ. Η φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει την πνευμονική εμβολή και την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

ε. Περιλαμβάνει τις αλλαγές που εντοπίζονται κατά την εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παρακάτω κείμενο).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας έως 16 εβδομάδων, αναφέρθηκαν λοιμώξεις σε 27,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 34,9% και 34,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπροσιτινίμη 100 mg και 200 mg, αντίστοιχα. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετιζόνταν με λοίμωξη στις ομάδες 200 mg και 100 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν: απλός έρπητας (4,2% και 2,8% έναντι 1,4%), έρπητας ζωστήρας (1,2% και 0,6% έναντι 0%), πνευμονία (0,1% και 0,1% έναντι 0%). Ο απλός έρπητας ήταν πιο συχνός σε ασθενείς με ιστορικό απλού έρπητα ή ερπητικού εκζέματος. Τα περισσότερα από τα συμβάντα έρπητα ζωστήρα αφορούσαν ένα μεμονωμένο δερματοτόμιο και ήταν μη σοβαρά. Οι περισσότερες ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα πολλαπλών δερματοτομιών (0,70 ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα αμπροσιτινίμης 100 mg και 0,96 ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα αμπροσιτινίμης 200 mg), οι περισσότερες από τις οποίες ήταν μη σοβαρές δερματικές λοιμώξεις πολλαπλών δερματοτομιών. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες με σταθερά δοσολογικά σχήματα αμπροσιτινίμης είτε 100 mg ή 200 mg, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης επέκτασης, το ποσοστό εμφάνισης έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπροσιτινίμη 200 mg (4,36 ανά 100 ασθενο-έτη) ήταν υψηλότερο από αυτό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 100 mg (2,61 ανά 100 ασθενο-έτη). Τα ποσοστά εμφάνισης έρπητα ζωστήρα ήταν επίσης υψηλότερα για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (HR 1,76), ασθενείς με ιατρικό

ιστορικό έρπητα ζωστήρα (HR 3,41), ασθενείς με σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα κατά την έναρξη (HR 1,17) και ασθενείς με επιβεβαιωμένο ALC $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ πριν από το συμβάν έρπητα ζωστήρα (HR 2,18). (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας έως 16 εβδομάδων, το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 1,81 ανά 100 ασθενο-έτη σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 3,32 ανά 100 ασθενο-έτη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 100 mg και 1,12 ανά 100 ασθενο-έτη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 200 mg. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες με σταθερά δοσολογικά σχήματα αμπροσιτινίμης είτε 100 mg ή 200 mg, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης επέκτασης, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,20 ανά 100 ασθενο-έτη που έλαβαν θεραπεία με 100 mg και 2,46 ανά 100 ασθενο-έτη που έλαβαν θεραπεία με 200 mg. Οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν απλός έρπητας, έρπητας ζωστήρας και πνευμονία (βλ. παράγραφο 4.4).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες με σταθερά δοσολογικά σχήματα αμπροσιτινίμης είτε 100 mg ή 200 mg, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, το ποσοστό της ΠΕ ήταν 0,21 ανά 100 ασθενο-έτη για τα 200 mg και 0,05 ανά 100 ασθενο-έτη για τα 100 mg. Το ποσοστό της ΕΒΦΘ ήταν 0,06 ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα 200 mg και 0,05 ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα 100 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοπενία

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας έως 16 εβδομάδων, η θεραπεία σχετιζόταν με μια δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Οι μέγιστες επιδράσεις στα αιμοπετάλια παρατηρήθηκαν εντός 4 εβδομάδων, χρονικό διάστημα μετά από το οποίο ο αριθμός αιμοπεταλίων επέστρεψε προς τις αρχικές τιμές, παρά τη συνέχιση της θεραπείας. Αναφέρθηκαν επιβεβαιωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ σε 0,1% των ασθενών που εκτέθηκαν σε 200 mg και σε 0 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 100 mg ή εικονικό φάρμακο. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες με σταθερά δοσολογικά σχήματα αμπροσιτινίμης είτε 100 mg ή 200 mg, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης επέκτασης, το ποσοστό επιβεβαιωμένων αριθμών αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ήταν 0,15 ανά 100 ασθενο-έτη για τα 200 mg και 0 ανά 100 ασθενο-έτη για τα 100 mg, τα περισσότερα από τα οποία παρουσιάστηκαν κατά την Εβδομάδα 4. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είχαν υψηλότερο ποσοστό τιμών αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Λεμφοπενία

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας έως 16 εβδομάδων, εκδηλώθηκαν επιβεβαιωμένοι ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ σε 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 200 mg και σε 0% των ασθενών που έλαβαν 100 mg ή εικονικό φάρμακο. Και οι δύο περιπτώσεις παρουσιάστηκαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες έκθεσης. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες με σταθερά δοσολογικά σχήματα αμπροσιτινίμης είτε 100 mg ή 200 mg, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας επέκτασης, το ποσοστό των επιβεβαιωμένων ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ήταν 0,34 ανά 100 ασθενο-έτη για τα 200 mg και 0 ανά 100 ασθενο-έτη για τα 100 mg, το υψηλότερο ποσοστό παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις των λιπιδίων

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας έως 16 εβδομάδων, υπήρχε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (LDL-c), της ολικής χοληστερόλης και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (HDL-c) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 4, η οποία παρέμεινε αυξημένη κατά την τελική επίσκεψη της περιόδου θεραπείας. Δεν υπήρχε σημαντική μεταβολή στην αναλογία LDL/HDL σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπροσιτινίμη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συμβάντα που σχετιζόταν με υπερλιπιδαιμία παρουσιάστηκαν σε 0,4% των ασθενών που εκτέθηκαν σε αμπροσιτινίμη 100 mg, 0,6% των ασθενών που εκτέθηκαν σε 200 mg και 0% των ασθενών που εκτέθηκαν σε εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις της φωσφοκινάσης κρεατίνης (CPK)

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας έως 16 εβδομάδων, παρουσιάστηκαν σημαντικές αυξήσεις των τιμών της CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) σε 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σε 1,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 100 mg και σε 3,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 200 mg αμπροσιτινίμης, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αυξήσεις ήταν παροδικές και καμία δεν οδήγησε σε διακοπή.

Ναυτία

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας έως 16 εβδομάδων, αναφέρθηκε ναυτία σε 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6,3% και 15,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 100 mg και 200 mg, αντίστοιχα. Διακοπή λόγω ναυτίας συνέβη σε 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπροσιτινίμη. Μεταξύ των ασθενών με ναυτία, το 63,5% των ασθενών είχαν έναρξη της ναυτίας κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Η διάμεση διάρκεια της ναυτίας ήταν 15 ημέρες. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 635 έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών) έλαβαν θεραπεία με αμπροσιτινίμη σε κλινικές μελέτες για ατοπική δερματίτιδα αντιπροσωπεύοντας 1.326,1 ασθενο-έτη έκθεσης. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε εφήβους στις κλινικές μελέτες ατοπικής δερματίτιδας ήταν παρόμοιο με αυτό του ενήλικου πληθυσμού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Το Cibirgo χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες σε εφάπαξ δόση από του στόματος έως 800 mg και 400 mg ημερησίως έως 28 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε χαμηλότερες δόσεις και δεν εντοπίστηκαν συγκεκριμένες τοξικότητες. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Δεδομένα φαρμακοκινητικής σε εφάπαξ δόση από του στόματος έως και 800 mg σε υγιείς ενήλικες εθελοντές υποδεικνύουν ότι περισσότερο από 90% της χορηγούμενης δόσης αναμένεται να απομακρυνθεί εντός 48 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά δερματολογικά σκευάσματα, παράγοντες για τη θεραπεία της δερματίτιδας, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών, κωδικός ATC: D11AH08

Μηχανισμός δράσης

Η αμπροσιτινίμη είναι ένας αναστολέας της κινάσης Janus (JAK) 1. Οι JAK είναι ενδοκυττάρια ένζυμα που διαβιβάζουν σήματα που προέρχονται από αλληλεπιδράσεις κυτταροκινών ή υποδοχέων αυξητικών παραγόντων στην κυτταρική μεμβράνη για να επηρεάσουν τις κυτταρικές διαδικασίες

αιμοποίησης και λειτουργίας των ανοσιακών κυττάρων. Οι JAK φωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν τους μετατροπείς σήματος και ενεργοποιητές της μεταγραφής (Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT), οι οποίοι ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια δραστικότητα, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης των γονιδίων. Η αναστολή της JAK1 ρυθμίζει τις οδούς σηματοδότησης αποτρέποντας την φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση των STAT.

Σε βιοχημικούς προσδιορισμούς, η εμπροσιτινίμη διαθέτει εκλεκτικότητα για την JAK1 σε σχέση με τις 3 άλλες ισομορφές της JAK, JAK2 (28-φορές), JAK3 (> 340-φορές) κινάση τυροσίνης 2 (TYK2, 43-φορές). Σε κυτταρικές συνθήκες, αναστέλλει κατά προτίμηση τη φωσφορυλίωση των STAT που επάγεται από κυτταροκίνες με σηματοδότηση ζευγών που αφορούν τη JAK1, ενώ αποφεύγει τη σηματοδότηση από ζεύγη JAK2/JAK2 ή JAK2/TYK2. Η σχέση της εκλεκτικής ενζυματικής αναστολής των συγκεκριμένων ενζύμων JAK με το κλινικό αποτέλεσμα δεν είναι έως τώρα γνωστή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινικοί βιολογικοί δείκτες

Η θεραπεία με την εμπροσιτινίμη σχετίζονταν με δοσοεξαρτώμενη μείωση των βιολογικών δεικτών φλεγμονής στον ορό στην ατοπική δερματίτιδα [ιντερλευκίνη-31 (IL-31), ιντερλευκίνη-22 (IL-22), αριθμός ηωσινοφίλων και χημειοκίνη ρυθμιζόμενη από τον θύμο και την ενεργοποίηση (thymus and activation-regulated chemokine, TARC)], σηματοδότησης JAK1 [αριθμός κυττάρων φυσικών φονέων (NK) και πρωτεΐνη 10 επαγόμενη από ιντερφερόνη-γ (interferon gamma-induced protein 10, IP-10)] ή και των δύο [C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hsCRP)]. Οι αλλαγές αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Ο μέσος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων αυξήθηκε στις 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με εμπροσιτινίμη και επέστρεψε στις αρχικές τιμές έως τον Μήνα 9 της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς διατήρησαν έναν ALC εντός του εύρους αναφοράς. Η θεραπεία με εμπροσιτινίμη σχετίζονταν με δοσοεξαρτώμενη αύξηση του αριθμού των B-κυττάρων και δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των κυττάρων NK. Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών στον αριθμό των B-κυττάρων και των κυττάρων NK δεν είναι γνωστή.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της εμπροσιτινίμης στο διάστημα QTc εξετάστηκε σε συμμετέχοντες που έλαβαν εφάπαξ υπερθεραπευτική δόση εμπροσιτινίμης 600 mg σε λεπτομερή μελέτη του QT ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με συγκριτικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια επίδραση της εμπροσιτινίμης στην παράταση του QTc που εξαρτιόταν από τη συγκέντρωση. Η μέση αύξηση του διαστήματος QTc (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 6,0 (4,52, 7,49) msec, υποδεικνύοντας έλλειψη κλινικά σχετικής επίδρασης της εμπροσιτινίμης στο QTc στη δόση που εξετάστηκε.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπροσιτινίμης ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με τοπικές φαρμακευτικές θεραπείες υποβάθρου σε διάρκεια 12-16 εβδομάδων αξιολογήθηκαν σε 1.616 ασθενείς σε 3 κύριες, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3, (MONO-1, MONO-2 και COMPARE). Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπροσιτινίμης σε μονοθεραπεία σε διάρκεια 52 εβδομάδων (με την επιλογή της θεραπείας διάσωσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν έξαρση) αξιολογήθηκε σε 1.233 ασθενείς σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη επαγωγής Φάσης 3 με τυχαιοποιημένη διακοπή θεραπείας και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (REGIMEN). Οι ασθενείς σε αυτές τις 4 μελέτες ήταν ηλικίας 12 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, όπως ορίζονταν από βαθμολογία στη συνολική αξιολόγηση από τον ερευνητή (Investigator's Global Assessment, IGA) ≥ 3 , από βαθμολογία στον δείκτη έκτασης και βαρύτητας εκζέματος (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 , από προσβολή του BSA $\geq 10\%$ και από βαθμολογία στην κλίμακα αριθμητικής βαθμολόγησης του πιο έντονου κνησμού (Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PP-NRS) ≥ 4 , κατά την έναρξη πριν από την τυχαιοποίηση. Κατάλληλοι για συμπερίληψη ήταν ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση ή για τους οποίους δεν συνίσταντο ιατρικά οι τοπικές θεραπείες ή οι οποίοι

είχαν λάβει συστηματικές θεραπείες. Όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τις μητρικές μελέτες ήταν κατάλληλοι για ένταξη στην μακροχρόνια μελέτη επέκτασης EXTEND.

Αρχικά χαρακτηριστικά

Στις μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (MONO-1, MONO-2, COMPARE) και στη μελέτη επαγωγής, ανοικτής επισήμανσης, με τυχαιοποιημένη διακοπή θεραπείας (REGIMEN), σε όλες τις ομάδες θεραπείας, ποσοστό 41,4% έως 51,1% ήταν γυναίκες, 59,3% έως 77,8% ήταν Καυκάσιοι, 15,0% έως 33,0% ήταν Ασιάτες και 4,1% έως 8,3% ήταν Μαύροι, ενώ η μέση ηλικία ήταν 32,1 έως 37,7 ετών. Στις μελέτες αυτές εντάχθηκαν συνολικά 134 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Στις μελέτες αυτές, ποσοστό 32,2% έως 40,8% είχαν αρχική βαθμολογία IGA 4 (σοβαρή ατοπική δερματίτιδα), ενώ 41,4% έως 59,5% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για ατοπική δερματίτιδα. Η αρχική μέση βαθμολογία EASI κυμαινόταν από 28,5 έως 30,9, η αρχική βαθμολογία PP-NRS κυμαινόταν από 7,0 έως 7,3 ενώ ο αρχικός δείκτης ποιότητας ζωής δερματολογίας (Dermatology Life Quality Index, DLQI) κυμαινόταν από 14,4 έως 16,0.

Κλινική ανταπόκριση

Μελέτες μονοθεραπείας 12 εβδομάδων (MONO-1, MONO-2) και συνδυαστικής θεραπείας 16 εβδομάδων (COMPARE)

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχε και τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία βαθμολογίας IGA 0 ή 1 ή/και EASI-75 με αμπροσιτινίμη 100 mg ή 200 mg μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 12 ή την Εβδομάδα 16 (βλ. Πίνακα 3 και Πίνακα 4).

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχε βελτίωση κατά τουλάχιστον 4 βαθμούς στη βαθμολογία PP-NRS με αμπροσιτινίμη 100 mg ή 200 mg μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση αυτή παρατηρήθηκε ήδη από την Εβδομάδα 2 και παρέμεινε έως την Εβδομάδα 12 (Εικόνα 1).

Στη μελέτη COMPARE, καταδείχθηκε ανωτερότητα της αμπροσιτινίμης 200 mg σε σύγκριση με τη δουπιλουμάμη κατά την Εβδομάδα 2 για το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βελτίωση κατά τουλάχιστον 4 βαθμούς στη βαθμολογία PP-NRS, με σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στον κνησμό που παρατηρήθηκαν ήδη από την Ημέρα 4 μετά την πρώτη δόση.

Οι επιδράσεις της θεραπείας στις υποομάδες (π.χ. βάρος, ηλικία, φύλο, φυλή και προηγούμενη συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία) στις μελέτες MONO-1, MONO-2 και COMPARE ήταν σύμφωνες με τα αποτελέσματα του συνολικού πληθυσμού της μελέτης.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της αμπροσιτινίμης ως μονοθεραπεία κατά την Εβδομάδα 12

	MONO-1 ^δ			MONO-2 ^δ		
	Εβδομάδα 12			Εβδομάδα 12		
	Αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία		Εικ. Φ. N=77	Αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία		Εικ. Φ. N=78
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156		200 mg QD N=155	100 mg QD N=158	
% ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση (95% CI)						
IGA 0 ή 1 ^α	43,8 ^ε (35,9, 51,7)	23,7 ^ε (17,0, 30,4)	7,9 (1,8, 14,0)	38,1 ^ε (30,4, 45,7)	28,4 ^ε (21,3, 35,5)	9,1 (2,7, 15,5)
EASI-75 ^β	62,7 ^ε (55,1, 70,4)	39,7 ^ε (32,1, 47,4)	11,8 (4,6, 19,1)	61,0 ^ε (53,3, 68,7)	44,5 ^ε (36,7, 52,3)	10,4 (3,6, 17,2)
PP-NRS ^γ	57,2 ^ε (48,8, 65,6)	37,7 ^ε (29,2, 46,3)	15,3 (6,6, 24,0)	55,3 ^ε (47,2, 63,5)	45,2 ^ε (37,1, 53,3)	11,5 (4,1, 19,0)

Πίνακας 3. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της αμπροσιτινίμης ως μονοθεραπεία κατά την Εβδομάδα 12

	MONO-1 ^δ			MONO-2 ^δ		
	Εβδομάδα 12			Εβδομάδα 12		
	Αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία		Εικ. Φ. N=77	Αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία		Εικ. Φ. N=78
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156		200 mg QD N=155	100 mg QD N=158	

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, EASI=δείκτης έκτασης και βαρύτητας εκζέματος, IGA=συνολική αξιολόγηση από τον ερευνητή, N=αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, Εικ. Φ.=εικονικό φάρμακο, PP-NRS=κλίμακα αριθμητικής βαθμολόγησης του πιο έντονου κνησμού, QD=μία φορά την ημέρα.

- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση IGA ήταν ασθενείς με βαθμολογία IGA καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) (σε μια κλίμακα βαθμολόγησης 5 βαθμών) και μείωση από την έναρξη κατά ≥ 2 βαθμούς.
- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση EASI-75 ήταν ασθενείς με βελτίωση $\geq 75\%$ στη βαθμολογία EASI σε σχέση με την έναρξη.
- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση PP-NRS4 ήταν ασθενείς με βελτίωση ≥ 4 βαθμούς στη βαθμολογία PP-NRS σε σχέση με την έναρξη.
- Αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία.
- Στατιστικά σημαντικό με προσαρμογή για πολλαπλότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της αμπροσιτινίμης σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία κατά την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 16

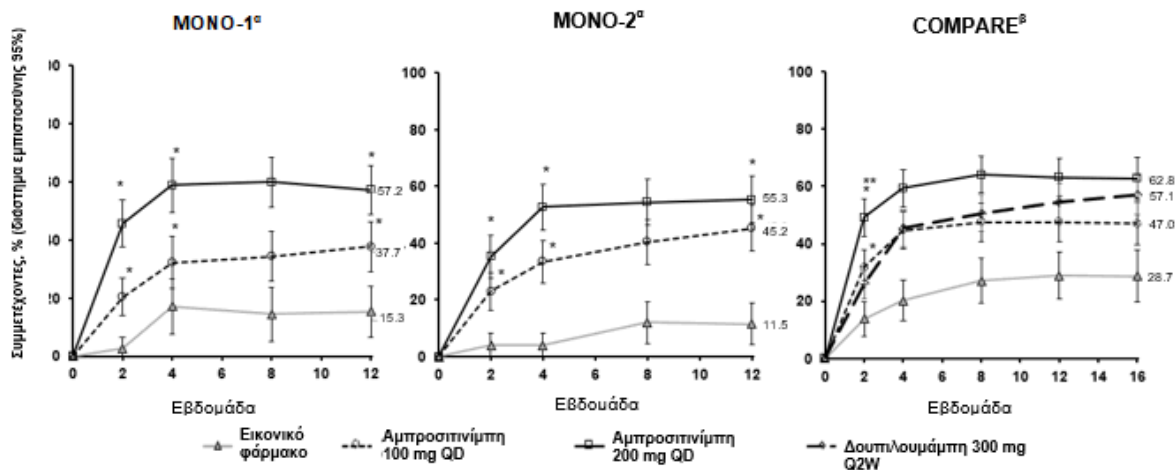
	COMPARE ^δ							
	Εβδομάδα 12				Εβδομάδα 16			
	Αμπροσιτινίμη + τοπικοί παράγοντες		Εικ. Φ. + τοπικοί παράγοντες N=131	DUP + τοπικοί παράγοντες N=243	Αμπροσιτινίμη + τοπικοί παράγοντες		Εικ. Φ. + τοπικοί παράγοντες N=131	DUP + τοπικοί παράγοντες N=243
	200 mg QD N=226	100 mg QD N=238			200 mg QD N=226	100 mg QD N=238		
	% ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση (95% CI)							
IGA 0 ή 1 ^α	48,4 ^ε (41,8, 55,0)	36,6 ^ε (30,4, 42,8)	14,0 (8,0, 19,9)	36,5 (30,4, 42,6)	47,5 ^ε (40,9, 54,1)	34,8 ^ε (28,6, 40,9)	12,9 (7,0, 18,8)	38,8 (32,5, 45,1)
EASI-75 ^β	70,3 ^ε (64,3, 76,4)	58,7 ^ε (52,4, 65,0)	27,1 (19,5, 34,8)	58,1 (51,9, 64,3)	71,0 ^ε (65,1, 77,0)	60,3 ^ε (53,9, 66,6)	30,6 (22,5, 38,8)	65,5 (59,4, 71,6)
PP-NRS4 ^γ	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)

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, DUP=δουπιλουμάμη, EASI=δείκτης έκτασης και βαρύτητας εκζέματος, IGA=συνολική αξιολόγηση από τον ερευνητή, N=αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, Εικ. Φ.=εικονικό φάρμακο, PP-NRS=κλίμακα αριθμητικής βαθμολόγησης του πιο έντονου κνησμού, QD=μία φορά την ημέρα.

- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση IGA ήταν ασθενείς με βαθμολογία IGA καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) (σε μια κλίμακα βαθμολόγησης 5 βαθμών) και μείωση από την έναρξη κατά ≥ 2 βαθμούς.
- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση EASI-75 ήταν ασθενείς με βελτίωση $\geq 75\%$ στη βαθμολογία EASI σε σχέση με την έναρξη.
- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση PP-NRS4 ήταν ασθενείς με βελτίωση ≥ 4 βαθμούς στη βαθμολογία PP-NRS σε σχέση με την έναρξη.
- Αμπροσιτινίμη σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία.
- Στατιστικά σημαντικό με προσαρμογή για πολλαπλότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν PP-NRS4 σε σχέση με το χρόνο στις μελέτες MONO-1, MONO-2 και COMPARE παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1. Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν PP-NRS4 σε σχέση με το χρόνο στις μελέτες MONO-1, MONO-2 και COMPARE



Συντμήσεις: PP-NRS=κλίμακα αριθμητικής βαθμολόγησης του πιο έντονου κνησμού, QD=μία φορά την ημέρα, Q2W=κάθε 2 εβδομάδες.

Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση PP-NRS4 ήταν ασθενείς με βελτίωση ≥ 4 βαθμούς στη βαθμολογία PP-NRS σε σχέση με την έναρξη.

α. Αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία.

β. Αμπροσιτινίμη σε συνδυασμό με τοπική φαρμακευτική θεραπεία.

* Στατιστικά σημαντικό με προσαρμογή για πολλαπλότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου.

** Στατιστικά σημαντικό με προσαρμογή για πολλαπλότητα έναντι της δουλπουμάμπης.

Εκβάσεις σχετιζόμενες με την υγεία

Τόσο στις μελέτες μονοθεραπείας (MONO-1 και MONO-2), όσο και στη μελέτη συνδυαστικής θεραπείας (COMPARE), η αμπροσιτινίμη βελτίωσε σημαντικά τις εκβάσεις που αναφέρονται από τον ασθενή, συμπεριλαμβανομένου του κνησμού, του ύπνου (VAS SCORAD ύπνου), των συμπτωμάτων AD (POEM), της ποιότητας ζωής (DLQI) και των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης (HADS), τα οποία δεν είχαν διορθωθεί για πολλαπλότητα, κατά τις 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5. Αποτελέσματα εκβάσεων που αναφέρονται από τους ασθενείς για την αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία και ως συνδυαστική θεραπεία με τοπική θεραπεία κατά τη Εβδομάδα 12

	Μονοθεραπεία						Συνδυαστική θεραπεία		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	Εικ. Φ.	200 mg QD	100 mg QD	Εικ. Φ.	200 mg QD + τοπικοί παράγοντες	100 mg QD + τοπικοί παράγοντες	Εικ. Φ. + τοπικοί παράγοντες
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
VAS SCORAD ύπνου, μεταβολή από την έναρξη (95% CI)	-3,7* (-4,2, -3,3)	-2,9* (-3,4, -2,5)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-3,8* (-4,2, -3,4)	-3,0* (-3,4, -2,6)	-2,1 (-2,7, -1,5)	-4,6* (-4,9, -4,3)	-3,7* (-4,0, -3,4)	-2,4 (-2,8, -2,0)
Βελτίωση DLQI ≥ 4 βαθμούς, % ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, μεταβολή από την έναρξη (95% CI)	-10,6* (-11,8, -9,4)	-6,8* (-8,0, -5,6)	-3,7 (-5,5, -1,9)	-11,0* (-12,1, -9,8)	-8,7* (-9,9, -7,5)	-3,6 (-5,3, -1,9)	-12,6* (-13,6, -11,7)	-9,6* (-10,5, -8,6)	-5,1 (-6,3, -3,9)
HADS άγχος, μεταβολή από την έναρξη (95% CI)	-2,1* (-2,5, -1,6)	-1,6 (-2,0, -1,1)	-1,0 (-1,7, -0,4)	-1,7* (-2,2, -1,2)	-1,6* (-2,1, -1,1)	-0,6 (-1,3, 0,2)	-1,6* (-2,0, -1,2)	-1,2* (-1,5, -0,8)	-0,4 (-0,9, 0,1)
HADS κατάθλιψη, μεταβολή από την έναρξη (95% CI)	-1,8* (-2,2, -1,4)	-1,4* (-1,8, -0,9)	-0,2 (-0,8, 0,4)	-1,4* (-1,8, -1,0)	-1,0* (-1,5, -0,6)	0,3 (-0,3, 0,9)	-1,6* (-1,9, -1,2)	-1,3* (-1,6, -0,9)	-0,3 (-0,7, 0,2)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, DLQI=δείκτης ποιότητας ζωής δερματολογίας, HADS=κλίμακα άγχους και κατάθλιψης στο νοσοκομείο, N=αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, Εικ. Φ.=εικονικό φάρμακο, POEM=μέτρηση εκζέματος προσανατολισμένη στον ασθενή, QD=μία φορά την ημέρα, SCORAD=βαθμολογία ατοπικής δερματίτιδας, VAS=οπτική αναλογική κλίμακα.

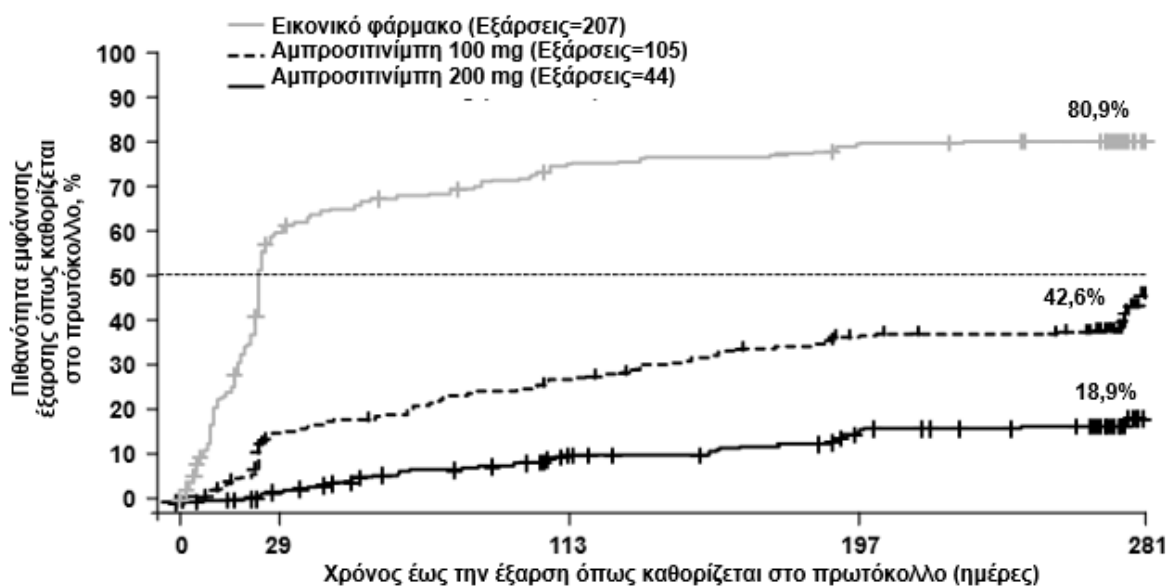
*Στατιστικά σημαντικό χωρίς προσαρμογή για πολλαπλότητα

Μελέτη επαγωγής, ανοικτής επισήμανσης, με τυχαιοποιημένη διακοπή θεραπειάς

Συνολικά 1.233 ασθενείς έλαβαν ανοικτής επισήμανσης αμπροσιτινίμη 200 mg μία φορά την ημέρα κατά την εισαγωγική φάση διάρκειας 12 εβδομάδων. Μεταξύ αυτών των ασθενών, 798 ασθενείς (64,7%) πληρούσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης (τα οποία ορίζονται ως ανταπόκριση IGA [0 ή 1] και EASI-75) και τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο (267 ασθενείς), αμπροσιτινίμη 100 mg μία φορά την ημέρα (265 ασθενείς) ή αμπροσιτινίμη 200 mg μία φορά την ημέρα (266 ασθενείς).

Η συνεχής θεραπεία (συνεχής χορήγηση 200 mg) και η θεραπεία επαγωγής-συντήρησης (200 mg επί 12 εβδομάδες ακολουθούμενα από 100 mg) απέτρεψαν την έξαρση με πιθανότητα 81,1% και 57,4%, αντίστοιχα, έναντι 19,1% μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία (τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο) μετά από επαγωγή διάρκειας 12 εβδομάδων. Τριακόσιοι πενήντα ένας (351) ασθενείς, που περιλάμβαναν 16,2% των ασθενών με 200 mg, 39,2% των ασθενών με 100 mg και 76,4% των ασθενών με εικονικό φάρμακο έλαβαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης με αμπροσιτινίμη 200 mg σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία.

Εικόνα 2. Χρόνος έως την έξαρση όπως καθορίζεται στο πρωτόκολλο



Αμπροσιτινίμη ως μονοθεραπεία.

Έξαρση όπως καθορίζεται στο πρωτόκολλο=απώλεια τουλάχιστον 50% της ανταπόκρισης EASI κατά την Εβδομάδα 12 και βαθμολογία IGA 2 ή υψηλότερη.

Ελεγχόμενο για πολλαπλότητα $p < 0,0001$ 200 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, 100 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, 200 mg έναντι 100 mg.

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα

Κατάλληλοι ασθενείς που ολοκλήρωσαν ολόκληρη την περίοδο θεραπείας μιας μητρικής μελέτης που αποτελούσε κριτήριο εισαγωγής (π.χ. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) εξετάστηκαν για ένταξη στην μακροχρόνια μελέτη επέκτασης EXTEND. Στη μελέτη EXTEND, οι ασθενείς έλαβαν αμπροσιτινίμη με ή χωρίς τοπική φαρμακευτική θεραπεία υποβάθρου. Οι ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως τυχαιοποιηθεί στις μητρικές μελέτες στο φαρμακευτικό προϊόν σε δόση 100 mg ή 200 mg μία φορά την ημέρα συνέχισαν με την ίδια δόση στη μελέτη EXTEND όπως και στη μητρική μελέτη. Στη μελέτη EXTEND, οι ασθενείς έλαβαν διπλά τυφλή θεραπεία έως ότου ολοκληρωθεί η μητρική μελέτη και έπειτα οι ασθενείς έλαβαν μονή τυφλή θεραπεία (η εκχώρηση της θεραπείας ήταν γνωστή στους ερευνητές αλλά όχι στους ασθενείς).

Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και εισήλθαν στη μελέτη EXTEND, η πλειονότητα των ασθενών διατήρησαν την ανταπόκρισή τους κατά την Εβδομάδα 96 αθροιστικής θεραπείας και για τις δύο δόσεις αμπροσιτινίμης [64% και 72% για ανταπόκριση IGA (0 ή 1), 87% και 90% για EASI-75, και 75% και 80% για PP-NRS4, με 100 mg μία φορά την ημέρα και 200 mg μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα].

Μεταξύ των ασθενών που δεν πέτυχαν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και εισήλθαν στη μελέτη EXTEND, ένα ποσοστό των ασθενών πέτυχε καθυστερημένη ανταπόκριση κατά την Εβδομάδα 24 (από την έναρξη) με συνεχή θεραπεία με αμπροσιτινίμη [25% και 29% για ανταπόκριση IGA (0 ή 1) και 50% και 57% για EASI-75, με 100 mg μία φορά την ημέρα και 200 mg μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα]. Οι ασθενείς που πέτυχαν μερική ανταπόκριση κατά την Εβδομάδα 12 ήταν πιο πιθανό να πετύχουν θεραπευτικό όφελος κατά την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ανταπόκριση στην Εβδομάδα 12.

Οι ασθενείς που έλαβαν δουπιλουμάμη στη μελέτη COMPARE και στη συνέχεια εισήλθαν στη μελέτη EXTEND τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν 100 mg ή 200 mg αμπροσιτινίμης μία φορά την ημέρα κατά την είσοδο στη μελέτη EXTEND. Μεταξύ των ατόμων που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση στη δουπιλουμάμη, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών πέτυχε ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε αμπροσιτινίμη [34% και 47% για ανταπόκριση IGA (0 ή 1), και 68% και 80% για EASI-75 με 100 mg μία φορά την ημέρα ή 200 mg μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα].

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την εμπροσιτινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με εμπροσιτινίμη διάρκειας 12 εβδομάδων αξιολογήθηκαν στις 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3 (MONO-1, MONO-2), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 124 ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με εμπροσιτινίμη σε διάστημα 52 εβδομάδων (με την επιλογή της θεραπείας διάσωσης για ασθενείς με έξαρση) αξιολογήθηκαν επίσης σε μια μελέτη επαγωγής, ανοικτής επισήμανσης, με τυχαιοποιημένη διακοπή θεραπείας (REGIMEN), στην οποία συμπεριλήφθηκαν 246 ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών. Σε αυτές τις μελέτες, τα αποτελέσματα στην υποομάδα εφήβων ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα του γενικού πληθυσμού της μελέτης.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπροσιτινίμης διάρκειας 12 εβδομάδων σε συνδυασμό με τοπική φαρμακευτική θεραπεία υποβάθρου αξιολογήθηκαν στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη TEEN Φάσης 3. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 287 ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών με μετρίου έως σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα, όπως ορίζεται από βαθμολογία IGA ≥ 3 , βαθμολογία EASI ≥ 16 , προσβολή BSA $\geq 10\%$, και PP-NRS ≥ 4 κατά την επίσκεψη έναρξης πριν από την τυχαιοποίηση. Κατάλληλοι για συμπερίληψη ήταν ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση ή είχαν λάβει συστηματική θεραπεία.

Αρχικά χαρακτηριστικά

Στη μελέτη TEEN, σε όλες τις ομάδες θεραπείας, το 49,1% ήταν γυναίκες, το 56,1% ήταν Καυκάσιοι, το 33,0% ήταν Ασιάτες και το 6,0% ήταν Μαύροι ασθενείς. Η διάμεση ηλικία ήταν 15 ετών και το ποσοστό των ασθενών με σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα (IGA βαθμού 4) ήταν 38,6%.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας με εμπροσιτινίμη διάρκειας 12 εβδομάδων σε εφήβους στις συγκεντρωτικές μελέτες MONO-1 και MONO-2, και στη μελέτη TEEN παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε εφήβους κατά την Εβδομάδα 12 στις συγκεντρωτικές μελέτες MONO-1 και MONO 2, και στη μελέτη TEEN

	Συγκεντρωτικές μελέτες MONO-1 και MONO-2			Μελέτη TEEN ^δ		
	Αμπροσιτινίμη 200 mg QD	Αμπροσιτινίμη 100 mg QD	Εικονικό φάρμακο	Αμπροσιτινίμη 200 mg QD	Αμπροσιτινίμη 100 mg QD	Εικονικό φάρμακο
IGA 0 ή 1^α						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^ε	41,6 ^ε	24,5
95% CI	(18,1, 44,4)	(10,5, 33,5)	(0,0, 20,2)	(36,1, 56,4)	(31,3, 51,8)	(15,8, 33,2)
EASI-75^β						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0 ^ε	68,5 ^ε	41,5
95% CI	(42,2, 70,3)	(30,2, 57,8)	(0,0, 20,2)	(62,9, 81,2)	(58,9, 78,2)	(31,5, 51,4)
PP-NRS4^γ						
N	36	42	22	74	76	84
%	61,1	28,6	9,1	55,4 ^ε	52,6	29,8
95% CI	(45,2, 77,0)	(14,9, 42,2)	(0,0, 21,1)	(44,1, 66,7)	(41,4, 63,9)	(20,0, 39,5)

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, EASI=δείκτης έκτασης και βαρύτητας εκζέματος, IGA=συνολική αξιολόγηση από τον ερευνητή, N=αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών, PP-NRS=κλίμακα αριθμητικής βαθμολόγησης του πιο έντονου κνησμού, QD=μία φορά την ημέρα.

- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση IGA ήταν ασθενείς με βαθμολογία IGA καθαρή (0) ή σχεδόν καθαρή (1) (σε μια κλίμακα βαθμολόγησης 5 βαθμών) και μείωση από την έναρξη κατά ≥ 2 βαθμούς.
- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση EASI-75 ήταν ασθενείς με βελτίωση $\geq 75\%$ στη βαθμολογία EASI σε σχέση με την έναρξη.
- Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση PP-NRS4 ήταν ασθενείς με βελτίωση ≥ 4 βαθμούς στη βαθμολογία PP-NRS σε σχέση με την έναρξη.
- Αμπροσιτινίμη σε συνδυασμό με τοπική φαρμακευτική θεραπεία.
- Στατιστικά σημαντικό με προσαρμογή για πολλαπλότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Μεταξύ των εφήβων ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και εντάχθηκαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης EXTEND, η πλειονότητα των ασθενών διατήρησαν την ανταπόκρισή τους κατά την Εβδομάδα 96 της συγκεντρωτικής θεραπείας και για τις δύο δόσεις αμπροσιτινίμης [62% και 78% για ανταπόκριση IGA (0 ή 1), 89% και 93% για EASI-75, και 77% και 76% για PP-NRS4 με 100 mg και 200 mg μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα].

Μεταξύ των εφήβων ασθενών που δεν πέτυχαν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και εντάχθηκαν στην EXTEND, ένα ποσοστό ασθενών πέτυχε ανταπόκριση καθυστερημένης έναρξης κατά την Εβδομάδα 24 (από την έναρξη) συνεχιζόμενης θεραπείας με αμφοότερες τις δόσεις αμπροσιτινίμης [34% και 28% για ανταπόκριση IGA (0 ή 1), και 41% και 55% για EASI-75 με 100 mg και 200 mg μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα].

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αμπροσιτινίμη απορροφάται καλά, με απορρόφηση από του στόματος σε βαθμό μεγαλύτερο από 91% και απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος περίπου 60%. Η απορρόφηση της αμπροσιτινίμης από του στόματος είναι ταχεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της αμπροσιτινίμης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 48 ωρών μετά από χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τόσο η C_{max} όσο και το AUC της αμπροσιτινίμης αυξάνουν δοσοεξαρτώμενα έως τα 200 mg. Η συγχορήγηση αμπροσιτινίμης με γεύμα με υψηλά λιπαρά δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στις εκθέσεις της αμπροσιτινίμης (το AUC και η C_{max} αυξήθηκαν κατά περίπου 26% και 29%, αντίστοιχα, ενώ η T_{max}

ήταν παρατεταμένη κατά 2 ώρες). Σε κλινικές μελέτες, η αμπροσιτινίμη χορηγούνταν ανεξάρτητα με τη λήψη τροφής (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της αμπροσιτινίμης είναι περίπου 100 L. Περίπου το 64%, 37% και 29% της κυκλοφορούσας αμπροσιτινίμης και των δραστικών μεταβολιτών της M1 και M2 αντίστοιχα, είναι δεσμευμένα στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αμπροσιτινίμη και οι δραστικοί μεταβολίτες της κατανέμονται ισότιμα μεταξύ των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Ο *in vitro* μεταβολισμός της αμπροσιτινίμης διαμεσολαβείται από πολλαπλά ένζυμα CYP, το CYP2C19 (~53%), το CYP2C9 (~30%), το CYP3A4 (~11%) και το CYP2B6 (~6%). Σε μια μελέτη με ραδιοσημασμένες ουσίες σε ανθρώπους, η αμπροσιτινίμη ήταν ο πιο συχνός τύπος που κυκλοφορούσε, με 3 κύριους πολικούς μονο-υδροξυλιωμένους μεταβολίτες που ταυτοποιούνται ως M1 (3-υδροξυπρότυλο), M2 (2-υδροξυπρότυλο) και M4 (πυρρολιδινόνη πυριμιδίνη). Στη σταθερή κατάσταση, ο M2 και ο M4 είναι οι κύριοι μεταβολίτες, ενώ ο M1 είναι ελάσσων μεταβολίτης. Από τους 3 μεταβολίτες στην κυκλοφορία, ο M1 και ο M2 έχουν παρόμοια προφίλ αναστολής της JAK όπως η αμπροσιτινίμη, ενώ ο M4 ήταν φαρμακολογικά ανενεργός. Η φαρμακολογική δραστηριότητα της αμπροσιτινίμης αποδίδεται στην έκθεση στο μη δεσμευμένο μητρικό μόριο (~60%) καθώς και στο M1 (~10%) και στο M2 (~30%) που βρίσκονται στη συστηματική κυκλοφορία. Το άθροισμα των εκθέσεων της μη δεσμευμένης αμπροσιτινίμης, του M1 και του M2, όπου η κάθε μία εκφράζεται σε μοριακές μονάδες και προσαρμόζεται ως προς τις σχετικές δραστηριότητες, αναφέρεται ως δραστική ομάδα της αμπροσιτινίμης.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της αμπροσιτινίμης σε μελέτες αλληλεπίδρασης με υποστρώματα BCRP και OAT3 (π.χ. ροσουβαστατίνη), MATE1/2K (π.χ. μετοφορμίνη), CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη) και CYP2B6 (π.χ. εφαιβιρένζη).

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης της αμπροσιτινίμης είναι περίπου 5 ώρες. Η αμπροσιτινίμη απεκκρίνεται κυρίως με μεταβολικούς μηχανισμούς αποβολής, όπου λιγότερο από το 1% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Οι μεταβολίτες της αμπροσιτινίμης M1, M2 και M4 απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα και αποτελούν υποστρώματα του μεταφορέα OAT3.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σωματικό βάρος, φύλο, γενότυπος, φυλή και ηλικία

Το σωματικό βάρος, το φύλο, ο γενότυπος CYP2C19/2C9, η φυλή και η ηλικία δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της αμπροσιτινίμης (βλ. παράγραφο 4.2).

Έφηβοι (≥ 12 έως <18 ετών)

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν υπήρχε κλινικά σχετική διαφορά στις μέσες εκθέσεις αμπροσιτινίμης σε σταθερή κατάσταση σε εφήβους ασθενείς σε σύγκριση με ενήλικες στα τυπικά σωματικά βάρη.

Παιδιά (< 12 ετών)

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διενεργηθεί μόνο σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της αμπροσιτινίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη με ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι ασθενείς με σοβαρή (eGFR < 30 mL/min) και μέτρια (eGFR 30 έως < 60 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία είχαν περίπου 191% και 110% αύξηση του AUC_{inf} της δραστικής ομάδας, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 mL/min) (βλ. παράγραφο 4.2). Η φαρμακοκινητική της αμπροσιτινίμης δεν έχει καθοριστεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε άλλες ομάδες, αναμένεται αύξηση έως και 70% στην έκθεση της δραστικής ομάδας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως < 90 mL/min). Η αύξηση έως και 70% δεν είναι κλινικά σημαντική, καθώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αμπροσιτινίμης σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (n=756) ήταν συγκρίσιμες με αυτές του γενικού πληθυσμού στις κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3. Ο eGFR σε μεμονωμένους ασθενείς εκτιμήθηκε με χρήση του τύπου τροποποίησης της διαίτας σε νεφρική νόσο (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD).

Η αμπροσιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (βλ. παράγραφο 4.2). Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, η αμπροσιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα με αρχικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης χαμηλότερες από 40 mL/min.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) και μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία είχαν μείωση περίπου 4% και αύξηση περίπου 15% του AUC_{inf} της δραστικής ομάδας, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι αλλαγές αυτές δεν είναι κλινικά σημαντικές, και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Σε κλινικές μελέτες, η αμπροσιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) ή σε ασθενείς που είχαν θετική εξέταση για ενεργό ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Σε μη κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί λεμφοκυττάρων και μειωμένο μέγεθος ή/και μειωμένη λεμφοειδική κυτταροβρίθεια οργάνων/ιστών του ανοσοποιητικού και αιμοποιητικού συστήματος, τα οποία αποδόθηκαν στις φαρμακολογικές ιδιότητες της αμπροσιτινίμης (αναστολή της JAK).

Σε μελέτες τοξικότητας με χορήγηση δόσης αμπροσιτινίμης έως και 1 μήνα σε αρουραίους σε ηλικία συγκρίσιμη με την ανθρώπινη εφηβική ηλικία ≥ 12 ετών, σημειώθηκε ένα μικροσκοπικό εύρημα οστικής δυστροφίας, το οποίο θεωρήθηκε παροδικό και αναστρέψιμο, ενώ τα όρια της έκθεσης στην οποία δεν σημειώθηκε κανένα οστικό εύρημα ήταν 5,7 έως 6,1 φορές μεγαλύτερα από το AUC στον άνθρωπο, στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) 200 mg. Δεν παρατηρήθηκαν οστικά ευρήματα σε αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση στη μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών (έως και 25 φορές μεγαλύτερη από το AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg) ή σε καμία από τις μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus (σε ηλικία συγκρίσιμη με την ανθρώπινη ηλικία των ≥ 8 ετών, έως και 30 φορές μεγαλύτερη από το AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg).

Γονοτοξικότητα

Η αμπροσιτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος στη δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξιογόνου δράσης (προσδιορισμός Ames). Δεν ήταν ανευγονική ή κλαστογόνος με βάση τα αποτελέσματα της *in vivo* δοκιμασίας μικροπυρήνων μυελού των οστών σε αρουραίους.

Καρκινογένεση

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης κατά τη χορήγηση αμπροσιτινίμπης επί 6 μήνες σε ποντικούς Tg.rasH2 σε δόσεις από του στόματος έως 75 mg/kg/ημέρα και 60 mg/kg/ημέρα σε θηλυκούς και αρσενικούς ποντικούς, αντίστοιχα. Στη μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών, σημειώθηκε υψηλότερη επίπτωση καλοήθους θυμώματος σε θηλυκούς αρουραίους κατά τη χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε. Συνεπώς, το χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (LOAEL) ορίστηκε στα θηλυκά σε εκθέσεις που ισοδυναμούν με 0,6 φορές το AUC στον άνθρωπο, σε δόση MRHD 200 mg. Στα αρσενικά, το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρείται καμία ανεπιθύμητη ενέργεια (NOAEL) ορίστηκε σε εκθέσεις που ισοδυναμούν με 13 φορές το AUC στον άνθρωπο, σε δόση MRHD 200 mg. Η σημασία του καλοήθους θυμώματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στην ανάπτυξη

Η αμπροσιτινίμπη δεν έχει επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή στη σπερματογένεση. Η αμπροσιτινίμπη οδήγησε σε επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών (χαμηλότερος δείκτης γονιμότητας, ωχρά σωμάτια, σημεία εμφύτευσης και απώλεια μετά την εμφύτευση), αλλά δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε εκθέσεις που ισοδυναμούν με 1,9 φορές το AUC στον άνθρωπο, σε δόση MRHD 200 mg. Οι επιδράσεις αναστράφηκαν 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές διαμαρτίες σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους ή κουνέλια. Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυα κουνέλια, σημειώθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή επιβίωση κατά τη χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε με εκθέσεις που ισοδυναμούσαν με 0,14 φορές το μη δεσμευμένο AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μη οστεοποιημένων φαλάγγων και ταρσιαίων οστών των οπίσθιων άκρων και των φαλάγγων των πρόσθιων άκρων στους απογόνους, με τις επιδράσεις στις φάλαγγες των πρόσθιων άκρων να σημειώνονται σε εκθέσεις που ισοδυναμούν με 0,14 φορές το μη δεσμευμένο AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg.

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε εγκύους αρουραίους, ενώ σημειώθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα, δεν παρατηρήθηκε καμία σε εκθέσεις που ισοδυναμούσαν με 10 φορές το AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg. Σημειώθηκε αυξημένη επίπτωση σκελετικών παραλλαγών βραχείας 13ης πλευράς, μείωσης των κοιλιακών διαδικασιών και μη οστεοποίηση μεταταρσίων στα έμβρυα, όμως καμία δεν παρατηρήθηκε σε εκθέσεις που ισοδυναμούσαν με 2,3 φορές το AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε εγκύους αρουραίους, οι μητέρες παρουσίασαν δυστοκία με παρατεταμένο τοκετό, οι απόγονοι είχαν χαμηλότερο βάρος σώματος και μικρότερη μεταγεννητική επιβίωση. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στη μητέρα ή στην ανάπτυξη στις μητέρες ή στους απογόνους σε εκθέσεις που ισοδυναμούσαν με 2,3 φορές το AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg.

Η χορήγηση αμπροσιτινίμπης σε νεαρούς αρουραίους η οποία ξεκίνησε κατά την Ημέρα 10 μετά τη γέννηση (σε ηλικία συγκρίσιμη με ανθρώπινο βρέφος ηλικίας 3 μηνών) οδήγησε σε ανεπιθύμητα μικροσκοπικά και μακροσκοπικά ευρήματα στα οστά, συμπεριλαμβανομένων παθολογικής στροφής των άκρων ποδιών, καταγμάτων ή/και ανωμαλιών της κεφαλής του μηριαίου οστού σε εκθέσεις $\geq 0,8$ φορές από το AUC στον άνθρωπο σε δόση MRHD 200 mg. Η χορήγηση αμπροσιτινίμπης σε νεαρούς αρουραίους η οποία ξεκίνησε κατά την Ημέρα 12 μετά τη γέννηση και αργότερα (σε ηλικία συγκρίσιμη με άνθρωπο ηλικίας 2 ετών και άνω) δεν συσχετίστηκε με μικροσκοπικά ή μακροσκοπικά ευρήματα στα οστά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460i)
Μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο άνυδρο (E341ii)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Λακτόζη Μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Cibinqo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) και πάμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 14 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψέλης (blister) από πολυβινυλιδενοδιχλωρίδιο (PVDC) με κάλυμμα μεμβράνης από φύλλο αλουμινίου που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 14, 28 ή 91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Cibinqo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη από HDPE και πάμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 14 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία blister από PVDC με κάλυμμα μεμβράνης από φύλλο αλουμινίου που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 14, 28 ή 91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Cibinqo 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη από HDPE και πάμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 14 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία blister από PVDC με κάλυμμα μεμβράνης από φύλλο αλουμινίου που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 14, 28 ή 91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Cibinqo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Δεκεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη διάθεση της αμπροσιτινίμπης σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στη βελτίωση της ενημέρωσης που αφορά ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος που περιλαμβάνουν λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα και σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων), φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ), κακοήθεια,

μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν (MACE) και εμβρυϊκή τοξικότητα μετά από ενδομήτρια έκθεση.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί η αμπροσιτινίμη, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν ή να χρησιμοποιήσουν την αμπροσιτινίμη έχουν πρόσβαση/λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό θα πρέπει να περιέχει:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Εγχειρίδιο για τον συνταγογραφούντα
- Κάρτα Ασθενούς (ΚΑ)

Το εγχειρίδιο για τον συνταγογραφούντα θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Θα περιλαμβάνει μια παράγραφο σχετικά με την αμπροσιτινίμη η οποία θα περιγράφει τις ενδείξεις και τη δοσολογία.
- Κείμενο που θα προτρέπει τους Επαγγελματίες Υγείας (ΕΥ) να ενημερώνουν τους ασθενείς για τη σημασία της ΚΑ.
- Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω
 - Κείμενο για την υπογράμμιση των κινδύνων σε αυτούς τους ασθενείς και τη χρήση της δόσης των 100 mg.
- *Λοιμώξεις (περιλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα και σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων)*
 - Περιγραφή ότι το Cibirgo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ενεργές, σοβαρές συστηματικές λοιμώξεις.
 - Κείμενο σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cibirgo.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου λοίμωξης με συγκεκριμένα κλινικά μέτρα (εργαστηριακές παράμετροι οι οποίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την έναρξη του Cibirgo, εξέταση για φυματίωση, εξέταση για ηπατίτιδα Β και ηπατίτιδα C, ανοσοποίηση των ασθενών σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες και, σε περίπτωση κατά την οποία μια λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται στην τυπική θεραπεία, προσωρινή διακοπή του Cibirgo έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη.)
 - Κείμενο στο οποίο δηλώνεται ότι η χρήση εμβολίων με ζωντανούς, εξασθενημένους μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται πριν από τη θεραπεία μαζί με παραδείγματα εμβολίων με ζωντανούς, εξασθενημένους μικροοργανισμούς.
 - Κείμενο με το οποίο να γίνεται η σύσταση ότι θα πρέπει να εξετάζονται οι παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις όταν συνταγογραφείται αμπροσιτινίμη, συμπεριλαμβανομένων της προχωρημένης ηλικίας και του διαβήτη.
- *ΦΘΕ*
 - Κείμενο που να περιγράφει τον κίνδυνο ΦΘΕ, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cibirgo.
 - Παραδείγματα παραγόντων κινδύνου οι οποίοι μπορεί να θέσουν έναν ασθενή σε υψηλότερο κίνδυνο για ΦΘΕ και για τον οποίο απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται αμπροσιτινίμη.
 - Κείμενο ότι οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται περιοδικά για μεταβολές στον κίνδυνο ΦΘΕ.
 - Κείμενο σχετικά με την αντιμετώπιση σε περίπτωση που παρουσιαστούν κλινικά χαρακτηριστικά ΦΘΕ συμπεριλαμβανομένης της ταχείας αξιολόγησης και της ανάγκης διακοπής του Cibirgo.
- *Κακοήθεια*
 - Κείμενο που περιγράφει ότι σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κακοήθεια, η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες, με παραδείγματα του ποιοι ενδέχεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.
 - Υπενθύμιση σχετικά με την ανάγκη περιοδικής εξέτασης του δέρματος για τους ασθενείς.
- *MACE*

- Κείμενο που να περιγράφει ότι στους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο MACE η αμπροσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες, με παραδείγματα του ποιοι ενδέχεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.
- Κείμενο ότι τα λιπίδια θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη, 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και από το σημείο αυτό και έπειτα σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Τα λιπίδια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.
- *Εμβρυϊκή τοξικότητα μετά από ενδομήτρια έκθεση*
 - Κείμενο που περιγράφει ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Cibinqo σε έγκυες γυναίκες.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία με βάση τα εξής: Το Cibinqo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της χορήγησης του Cibinqo από του στόματος. Επίσης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ενημερώνουν άμεσα τον ΕΥ εάν πιστεύουν ότι μπορεί να είναι έγκυες ή εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη.

Το πακέτο ενημέρωσης για τον ασθενή θα πρέπει να περιέχει:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα ασθενούς
- **Η κάρτα ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Στοιχεία επικοινωνίας του ατόμου που συνταγογράφησε το Cibinqo.
 - Κείμενο ότι ο ασθενής θα πρέπει να έχει συνεχώς μαζί του την ΚΑ και να την επιδεικνύει στους ΕΥ που συμμετέχουν στην περίθαλψή του (δηλαδή σε ιατρούς που δεν έχουν συνταγογραφήσει το Cibinqo, σε ΕΥ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, κ.λπ.).
 - Κείμενο που να περιγράφει το Cibinqo, (δηλαδή τι είναι και για ποιον σκοπό χρησιμοποιείται).
 - Κίνδυνος λοιμώξεων:
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων των λοιμώξεων που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, έτσι ώστε να μπορεί να ζητήσει βοήθεια από τον ΕΥ:
 - Κείμενο με το οποίο θα ενημερώνονται οι ασθενείς και οι ΕΥ σχετικά με τον κίνδυνο από τη χορήγηση εμβολίων με ζωντανούς μικροοργανισμούς αμέσως πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cibinqo με παραδείγματα εμβολίων με ζωντανούς μικροοργανισμούς.
 - Κίνδυνος θρόμβων αίματος στις φλέβες ή στους πνεύμονες:
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων των θρόμβων αίματος στις φλέβες (εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) ή στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή) που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, έτσι ώστε να μπορεί να ζητήσει αμέσως βοήθεια από τον ΕΥ.
 - Κίνδυνος καρδιακής νόσου:
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων της καρδιακής νόσου που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, έτσι ώστε να μπορεί να ζητήσει βοήθεια από τον ΕΥ,
 - Υπενθύμιση του κινδύνου για καρκίνο. Σχετικά με τον καρκίνο του δέρματος, υπενθύμιση να ενημερώνουν τον γιατρό τους οι ασθενείς εάν εντοπίσουν οποιαδήποτε νέα αλλοίωση στο δέρμα τους.
 - Περιγραφή συγκεκριμένων κινδύνων για την ενημέρωση των ασθενών και των ΕΥ που συμμετέχουν στην περίθαλψή τους και οι οποίοι περιλαμβάνουν:
 - Την ανάγκη για εργαστηριακή παρακολούθηση, περιλαμβανομένων των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης.
 - Υπενθύμιση ότι πρέπει να χρησιμοποιούν μέθοδο αντισύλληψης, ότι το Cibinqo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ότι πρέπει να ενημερώνουν τους ΕΥ εάν μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν το Cibinqo.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ 50 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cibinqo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπροσιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg αμπροσιτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κουτί συσκευασίας κυψέλης
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Δεν πρέπει να διαιρούνται, να συνθλίβονται ή να μασώνται.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κουτί συσκευασίας κυψέλης

EU/1/21/1593/003 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/004 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/005 91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη

EU/1/21/1593/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/002 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cibinco 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cibinco 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπροσιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτ., Τρίτη, Τετ., Πέμ., Παρ., Σάβ., Κυρ.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ 100 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cibinco 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπροσιτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg αμπροσιτινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κουτί συσκευασίας κυψέλης
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Δεν πρέπει να διαιρούνται, να συνθλίβονται ή να μασώνται.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κουτί συσκευασίας κυψέλης

EU/1/21/1593/008 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/009 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/010 91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη

EU/1/21/1593/006 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/007 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cibinqo 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ 100 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cibinco 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπροσιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτ., Τρίτη, Τετ., Πέμ., Παρ., Σάβ., Κυρ.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ 200 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cibinco 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπροσιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg αμπροσιτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κουτί συσκευασίας κυψέλης
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Δεν πρέπει να διαιρούνται, να συνθλίβονται ή να μασώνται.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κουτί συσκευασίας κυψέλης

EU/1/21/1593/013 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/014 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/015 91 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη

EU/1/21/1593/011 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1593/012 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cibinqo 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ 200 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cibinco 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπροσιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτ., Τρίτη, Τετ., Πέμ., Παρ., Σάβ., Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Cibinqo 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Cibinqo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Cibinqo 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

αμπροσιτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών, ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε. Έχετε αυτή την κάρτα ασθενούς μαζί σας.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cibinqo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cibinqo
3. Πώς να πάρετε το Cibinqo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cibinqo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cibinqo και ποια είναι η χρήση του

Το Cibinqo περιέχει τη δραστική ουσία αμπροσιτινίμη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς κινάσης Janus, τα οποία βοηθούν στη μείωση της φλεγμονής. Λειτουργεί μειώνοντας τη δραστηριότητα ενός ενζύμου του οργανισμού που ονομάζεται «κινάση Janus», η οποία εμπλέκεται στη φλεγμονή.

Το Cibinqo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα που είναι γνωστή και ως ατοπικό έκζεμα. Με τη μείωση της δραστηριότητας των ενζύμων κινάσης Janus, το Cibinqo μειώνει τον κνησμό και τη φλεγμονή του δέρματος. Αυτό μπορεί να μειώσει τις διαταραχές του ύπνου και άλλες συνέπειες του ατοπικού εκζέματος, όπως άγχος ή κατάθλιψη και να βελτιώσει τη συνολική ποιότητα ζωής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cibinqo

Μην πάρετε το Cibinqo

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αμπροσιτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη σε εξέλιξη, περιλαμβανομένης της φυματίωσης.
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε (βλ. παράγραφο «κύηση, αντισύλληψη, θηλασμός και γονιμότητα»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cibinqo εάν:

- έχετε λοίμωξη ή εάν παθαίνετε συχνά λοιμώξεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πηλές, αισθάνεστε περισσότερο κουρασμένοι από ό,τι συνήθως ή έχετε προβλήματα στα δόντια, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης. Το Cibinqo μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις και μπορεί να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να παρουσιάσετε νέα λοίμωξη. Εάν έχετε διαβήτη ή είστε ηλικίας 65 ετών και άνω μπορεί να έχετε αυξημένη πιθανότητα να πάθετε λοιμώξεις.
- έχετε ή είχατε φυματίωση ή έχετε έρθει σε στενή επαφή με άτομο που έχει φυματίωση. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση πριν από την έναρξη του Cibinqo και μπορεί να επαναλάβει την εξέταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- είχατε ποτέ ερπητική λοίμωξη (εξάνθημα έρπητα ζωστήρα), επειδή το Cibinqo μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνισή του. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φουσκάλες, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο εξανθήματος ζωστήρα.
- είχατε ποτέ ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C.
- έχετε υποβληθεί πρόσφατα ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε σε εμβόλιο (ανοσοποίηση) - διότι ορισμένα εμβόλια (εμβόλια με ζωντανούς μικροοργανισμούς) δεν συνιστώνται ενώ χρησιμοποιείτε το Cibinqo.
- είχατε προηγουμένως θρόμβους αίματος στις φλέβες των κάτω άκρων σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή των πνευμόνων (πνευμονική εμβολή) ή έχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε τέτοια φαινόμενα (για παράδειγμα: εάν υποβλήθηκατε πρόσφατα σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά/λαμβάνετε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, εάν έχει εντοπιστεί σε εσάς ή σε στενούς συγγενείς σας κάποια ανωμαλία της πήξης). Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το Cibinqo είναι κατάλληλο για εσάς. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ξαφνικά δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στον θώρακα ή πόνο στο άνω τμήμα της ράχης, οίδημα στα κάτω ή στα άνω άκρα, πόνο ή ευαισθησία στα κάτω άκρα ή ερυθρότητα ή αποχρωματισμό στα κάτω ή στα άνω άκρα, καθώς αυτά μπορούν να είναι σημεία θρόμβων αίματος στις φλέβες.
- έχετε ή είχατε καρδιακά προβλήματα, επειδή ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το Cibinqo είναι κατάλληλο για εσάς.
- έχετε ή είχατε καρκίνο, καπνίζετε ή είχατε ποτέ καπνίσει στο παρελθόν, επειδή ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το Cibinqo είναι κατάλληλο για εσάς.
- Έχει παρατηρηθεί μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Cibinqo. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να ελέγχετε τακτικά το δέρμα σας με εξετάσεις ενώ παίρνετε το Cibinqo. Εάν παρουσιαστούν νέες δερματικές αλλοιώσεις κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν αλλάξει η όψη των υπάρχουσών αλλοιώσεων, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Πρόσθετες εξετάσεις παρακολούθησης

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cibinqo και μπορεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας, εάν είναι απαραίτητο.

Παιδιά

Το φάρμακο αυτό δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, επειδή η ασφάλεια και τα οφέλη του Cibinqo δεν έχουν ακόμα καθοριστεί.

Άλλα φάρμακα και Cibinqo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cibinqo, εάν παίρνετε ορισμένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία:

- μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως η φλουκοναζόλη), κατάθλιψης (όπως η φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (όπως η τικλοπιδίνη), καθώς μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Cibinqo.
- γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (όπως αντιόξινα, φαμοτιδίνη ή ομεπραζόλη), καθώς μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του Cibinqo στο αίμα σας.
- κατάθλιψης (όπως σιταλοπράμη, κλοβαζάμη ή εσιταλοπράμη), καθώς το Cibinqo μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις τους.
- νευροϊνωμάτωσης τύπου I (όπως σελουμετινίμη), καθώς το Cibinqo μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις του.
- καρδιακής ανεπάρκειας (όπως διγοξίνη) ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (όπως δαβιγατράνη), καθώς το Cibinqo μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις τους.
- επιληπτικών σπασμών (όπως S-μεφαιντοΐνη), καθώς το Cibinqo μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις του.
- εγκεφαλικού επεισοδίου (όπως κλοπιδογρέλη), καθώς το Cibinqo μπορεί να μειώσει τις επιδράσεις του.
- άσθματος, ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή ατοπικής δερματίτιδας (όπως βιολογικές θεραπείες με αντισώματα, φάρμακα που ελέγχουν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού όπως η κυκλοσπορίνη, άλλες κινάσες Janus όπως η μπαριστινίμη, η ουπαδασιτινίμη), καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να αποφύγετε τη χρήση ή να σταματήσετε να παίρνετε το Cibinqo εάν παίρνετε ορισμένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία:

- φυματίωσης (όπως η ριφαμπικίνη), επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών (όπως η φαιντοΐνη), καρκίνου του προστάτη (όπως η απαλουταμίδη, η ενζαλουταμίδη) ή της λοίμωξης από HIV (όπως η εφαιβιρένζη), καθώς μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Cibinqo.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cibinqo.

Κόψη, αντισύλληψη, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αντισύλληψη σε γυναίκες

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cibinqo και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Κύηση

Μην χρησιμοποιείτε το Cibinqo εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, επειδή μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Μη χρησιμοποιείτε το Cibinqo κατά τη διάρκεια του θηλασμού, καθώς δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνάει στο μητρικό γάλα και επηρεάζει το παιδί. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Γονιμότητα

Το Cibinqo ενδέχεται να προκαλέσει παροδικά μειωμένη γονιμότητα σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Αυτή η επίδραση είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cibinqo δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Cibinqo περιέχει λακτόζη μονοϋδρική και νάτριο

Εάν έχετε πληροφορηθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερα από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Ηλικιωμένοι

Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, καρδιακών επεισοδίων και ορισμένων τύπων καρκίνου. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι το Cibinqo δεν είναι κατάλληλο για εσάς.

3. Πώς να πάρετε το Cibinqo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Cibinqo είναι ένα δισκίο που λαμβάνεται από το στόμα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για το έκζεμα που εφαρμόζονται στο δέρμα ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενηλίκους και εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) βάρους τουλάχιστον 59 kg είναι 100 mg ή 200 mg μία φορά την ημέρα, όπως συνταγογραφείται από τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση σας, ανάλογα με το πόσο καλά δρα το φάρμακο.

Ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται χαμηλότερη δόση έναρξης και ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει 100 mg μία φορά την ημέρα εάν:

- είστε ηλικίας 65 ετών και άνω.
- έχετε συγκεκριμένο ιατρικό ιστορικό ή ιατρική κατάσταση.
- είστε έφηβος/η (ηλικίας 12 έως 17 ετών) βάρους 25 kg-58 kg.

Εάν έχετε μέτριου έως σοβαρού βαθμού προβλήματα με τα νεφρά ή εάν σας έχουν συνταγογραφηθεί ορισμένα άλλα φάρμακα, η δόση έναρξης του Cibinqo μπορεί να είναι είτε 50 mg είτε 100 mg μία φορά την ημέρα. Θα πάρετε μια δόση έναρξης με βάση τις ανάγκες και το ιατρικό ιστορικό ή την ιατρική κατάστασή σας, συνεπώς, θα πρέπει να παίρνετε πάντοτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση με βάση το πόσο καλά λειτουργεί το φάρμακο και τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζετε. Εάν το φάρμακο λειτουργεί καλά, η δόση μπορεί να μειωθεί. Η θεραπεία μπορεί επίσης να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά εάν οι εξετάσεις αίματος καταδείξουν χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων.

Εάν παίρνετε το Cibinqo επί 24 εβδομάδες και ακόμα δεν έχετε παρουσιάσει βελτίωση, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει οριστικά τη θεραπεία.

Θα πρέπει να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να διαιρούνται, να συνθλίβονται ή να μασώνται πριν από την κατάποση, καθώς μπορεί να αλλάξει η ποσότητα του φαρμάκου που χορηγείται στον οργανισμό.

Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς φαγητό. Εάν αισθάνεστε αδιαθεσία (ναυτία) όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο, μπορεί να βοηθήσει να το παίρνετε με φαγητό. Για να θυμάστε να παίρνετε το φάρμακό σας, συνιστάται να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cibinqo από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cibinqo από την κανονική επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ενδέχεται να παρουσιάσετε κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cibinqo

- Εάν παραλείψετε μία δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός και εάν η επόμενη δόση είναι σε λιγότερο από 12 ώρες.
- Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση κατά την καθορισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Cibinqo

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Cibinqo χωρίς να το συζητήσετε προηγουμένως με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας και ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σημείο των παρακάτω:

- Εξάνθημα ζωστήρα (έρπητας ζωστήρας), ένα επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες και πυρετό
- Θρόμβους αίματος στους πνεύμονες, στα κάτω άκρα ή στην πύελο με συμπτώματα όπως επώδυνο οίδημα κάτω άκρου, πόνο στον θώρακα ή δύσπνοια

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Απλός έρπητας και άλλοι τύποι λοιμώξεων από απλό έρπητα
- Έμετος
- Πόνος στο στομάχι
- Κεφαλαλγία
- Ζάλη
- Ακμή
- Αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται φωσφοκινάση κρεατίνης και η οποία φαίνεται σε εξέταση αίματος

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Πνευμονία (λοίμωξη του πνεύμονα)
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων που φαίνεται σε εξέταση αίματος
- Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων που φαίνεται σε εξέταση αίματος
- Υψηλά λιπίδια αίματος (χοληστερόλη) που φαίνεται σε εξέταση αίματος (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cibinqo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη φιάλη και στην επικάλυψη αλουμινίου της συσκευασίας τύπου κυψέλης μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cibinqo

- Η δραστική ουσία είναι η αμπροσιτινίμη.
Κάθε δισκίο των 50 mg περιέχει 50 mg αμπροσιτινίμης.
Κάθε δισκίο των 100 mg περιέχει 100 mg αμπροσιτινίμης.
Κάθε δισκίο των 200 mg περιέχει 200 mg αμπροσιτινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460i), μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο άνυδρο (E341ii), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου, μαγνήσιο στεατικό (E470b).
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), λακτόζη μονοϋδρική, πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) (βλ. παράγραφο 2 «Το Cibinqo περιέχει λακτόζη και νάτριο»).

Εμφάνιση του Cibinqo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Cibinqo 50 mg δισκία είναι ροζ, οβάλ δισκία με μήκος περίπου 11 mm και πλάτος περίπου 5 mm, με την ένδειξη «PFE» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ABR 50» στην άλλη.

Τα Cibinqo 100 mg δισκία είναι ροζ, στρογγυλά δισκία διαμέτρου περίπου 9 mm, με την ένδειξη «PFE» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ABR 100» στην άλλη.

Τα Cibinqo 200 mg δισκία είναι ροζ, οβάλ δισκία με μήκος περίπου 18 mm και πλάτος περίπου 8 mm, με την ένδειξη «PFE» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ABR 200» στην άλλη.

Τα δισκία 50 mg, 100 mg και 200 mg παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) από πολυβινυλιδenoδιχλωρίδιο (PVDC) με μεμβράνη κάλυψης από φύλλο αλουμινίου ή σε φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο. Κάθε συσκευασία blister περιέχει 14, 28 ή 91 δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει 14 ή 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

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 Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.