

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cibinço 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cibinço 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cibinço 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Cibinço 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg abrotsitiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,37 mg laktoosmonohüdraati.

Cibinço 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg abrotsitiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,73 mg laktoosmonohüdraati.

Cibinço 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg abrotsitiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5,46 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Cibinço 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, ligikaudu 11 mm pikk ja 5 mm lai ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „PFE“ ja teisel küljel „ABR 50“.

Cibinço 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, ligikaudu 9 mm läbimõduga ümmargune tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „PFE“ ja teisel küljel „ABR 100“.

Cibinço 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, ligikaudu 18 mm pikk ja 8 mm lai ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „PFE“ ja teisel küljel „ABR 200“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cibinqo on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele, kellel on näidustatud süsteemne ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima atoopilise dermatiidi diagnoosimises ja ravimises kogunud arst.

Annustamine

Soovitav algannus on 100 mg või 200 mg üks kord ööpäevas olenevalt konkreetse patsiendi näitajatest.

- Patsientidel, kellel on suurenenud venoosse trombemboolia (VTE), raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomuliste kasvajate tekkerisk, on soovitatav algannus 100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Kui patsiendi ravivastus on annusega 100 mg üks kord ööpäevas ebapiisav, võib annust suurendada annuseni 200 mg üks kord ööpäevas.
- Annus 200 mg üks kord ööpäevas võib olla asjakohane patsientidel, kellel on suur haiguskoormus ja kellel VTE, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomuliste kasvajate tekkerisk ei ole suurenenud, või patsientidel, kelle ravivastus oli annusega 100 mg üks kord ööpäevas ebapiisav. Haiguse kontrolli alla saamisel tuleb annust vähendada annuseni 100 mg üks kord ööpäevas. Kui haigust ei suudeta pärast annuse vähendamist kontrolli all hoida, võib kaaluda ravi alustamist uuesti annusega 200 mg üks kord ööpäevas. Noorukitele (vanuses 12...17 aastat) kehakaaluga 25...< 59 kg on soovitatav algannus 100 mg üks kord ööpäevas. Kui patsiendi ravivastus on annusega 100 mg üks kord ööpäevas ebapiisav, võib annust suurendada 200 mg-ni üks kord ööpäevas. Noorukitel, kehakaaluga vähemalt 59 kg, võib olla asjakohane kasutada algannust 100 mg või 200 mg üks kord ööpäevas.

Säilitusannusena tuleb kaaluda väikseimat efektiivset annust.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel pärast 24 nädalat ei ole mingit ravitoimet avaldunud.

Cibinqot võib kasutada kas koos mõne atoopilise dermatiidi jaoks näidustatud medikamentoose toopilise raviga või ilma.

Tabel 1. Laboratoorsed näitajad ja suunised jälgimiseks

Laboratoorsed näitajad	Suunised jälgimiseks	Tegevus
Kliiniline veri, sh trombotsüütide arv, lümfotsüütide absoluutarv, neutrofiilide absoluutarv ja hemoglobiinisaldus	Enne ravi alustamist, 4 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel tavapäraste ravijuhiste kohaselt.	Trombotsüüdid: ravi tuleb lõpetada kui trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		Lümfotsüütide absoluutarv: ravi tuleb katkestada, kui lümfotsüütide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ja ravi võib uuesti alustada, kui lümfotsüütide absoluutarv on suurenenud üle selle väärtuse. Kui kordusanalüüsi tulemus on sama, tuleb ravi lõpetada.
		Neutrofiilide absoluutarv: ravi tuleb katkestada, kui neutrofiilide absoluutarv on $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ja ravi võib uuesti alustada, kui lümfotsüütide absoluutarv on suurenenud üle selle väärtuse.
		Hemoglobiinisaldus: ravi tuleb katkestada, kui hemoglobiinisaldus on $< 8 \text{ g/dl}$ ja ravi võib uuesti alustada, kui hemoglobiinisaldus on suurenenud üle selle väärtuse.
Lipiidide näitajad	Enne ravi alustamist, 4 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel lähtuvalt kardiovaskulaarse haiguse tekkeriskist patsiendil ja hüperlipideemia ravijuhistest.	Patsiente tuleb jälgida hüperlipideemia ravijuhiste kohaselt.

Ravi alustamine

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on trombotsüütide arv $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, lümfotsüütide absoluutarv $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, neutrofiilide absoluutarv $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ või hemoglobiinisaldus $< 10 \text{ g/dl}$ (vt lõik 4.4).

Manustamise katkestamine

Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, sepsis või oportunistlik infektsioon, tuleb kaaluda manustamise katkestamist kuni infektsiooni kontrolli alla saamiseni (vt lõik 4.4).

Manustamise katkestamine võib olla vajalik tabelis 1 kirjeldatud laboratoorsete näitajate kõrvalekallete raviks.

Vahelejäänud annused

Kui annus jääb vahele, tuleb patsiendile soovitada võtta annus niipea kui võimalik, välja arvatud juhul, kui järgmise annuseni on vähem kui 12 tundi – sel juhul ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Seejärel tuleb järgmine annus manustada tavapärasel plaanitud ajal.

Koostoimed

Patsientidel, kes saavad samaaegselt nii tugevaid CYP2C19 inhibiitoreid kui ka mõõdukaid CYP2C9 inhibiitoreid või ainult tugevaid CYP2C19 inhibiitoreid (nt fluvoksamiini, flukonasooli, fluoksetiini ja tiklopidiini), tuleb soovitatavat annust vähendada poole võrra, kas 100 mg-ni või 50 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi ensüümide CYP2C19/CYP2C9 mõõdukate või tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiini, apalutamiidi, efavirensi, ensalutamiidi, fenütoiiniga) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes saavad happelisust vähendavaid ravimeid (nt antatsiidid, prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptori antagonistid), tuleb kaaluda abrotsitiniibi 200 mg ööpäevase annuse kasutamist (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (st hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirusega [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 60...< 90 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...< 60 ml/min) patsientidel tuleb abrotsitiniibi soovitatavat annust vähendada poole võrra 100 mg-ni või 50 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min) patsientidel on soovitatav algannus 50 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus on 100 mg ööpäevas (vt lõik 5.2).

Abrotsitiniibi ei ole uuritud neeruasendusravi saavalatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A staadium) või mõõduka (Childi-Pugh' B staadium) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Abrotsitiniib on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' C staadium) patsientidele (vt lõik 4.3).

Eakad

65-aastastele ja vanematele patsientidele on soovitatav annus 100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed

Cibinjo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravimpreparaati tuleb võtta suukaudselt üks kord ööpäevas iga päev ligikaudu samal kellaajal koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kellel tekib iiveldus, võib tablettide võtmine koos toiduga iiveldust vähendada.

Tabletid tuleb alla neelata tervena koos veega ja neid ei tohi poolitada, purustada ega närida, sest neid meetodeid ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Aktiivsed tõsised süsteemsed infektsioonid, sh tuberkuloos (TB) (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Abrotsitiniibi tohib kasutada ainult siis, kui järgmistele kriteeriumitele vastavatel patsientidel teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole:

- 65-aastased ja vanemad;
- patsiendid, kellel on anamneesis ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus või kellel on teised kardiovaskulaarsed riskitegurid (nt praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad);
- pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega patsiendid (nt praegune pahaloomuline kasvaja või selle olemasolu anamneesis).

Infektsioonid / tõsised infektsioonid

Abrotsitiniibiga ravitavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud tõsised infektsioonid olid lihtherpes, vöötohatis ja kopsupõletik (vt lõik 4.8).

Kuna eakatel ja diabeetikutel esineb infektsioone üldiselt sagedamini, tuleb eakaid ja diabeeti põdevaid patsiente ravida ettevaatusega. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib abrotsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivad ravivõimalusi ei ole (vt lõik 4.2).

Aktiivse tõsise süsteemse infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi alustada (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist abrotsitiniibiga tuleb ravi kasulikkust ja riske hinnata järgmiste seisunditega patsientidel:

- kellel on krooniline või retsidiveeruv infektsioon,
- kes on kokku puutunud TB-ga,
- kellel on anamneesis tõsine või oportunistlik infektsioon,
- kes on elanud või reisinud TB või mükooside endeemilise levikuga piirkondades,
- kelle põhihaigus võib põhjustada eelsoodumust infektsiooni tekkeks.

Patsiente tuleb abrotsitiniibiga ravi ajal ja pärast selle lõppu hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiendile, kellel tekib ravi ajal uus infektsioon, tuleb teha põhjalikud diagnostilised analüüsid ja tuleb alustada asjakohast mikroobivastast ravi. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravi tuleb ajutiselt katkestada, kui patsient ei allu tavaravile.

Tuberkuloos

Abrotsitiniibiga tehtud kliinilistes uuringutes täheldati tuberkuloosi. Enne ravi alustamist tuleb patsienti kontrollida TB suhtes ja piirkondades, kus TB esineb endeemilise haigusena, tuleb kaaluda patsientide iga-aastast kontrollimist. Abrotsitiniibi ei tohi anda aktiivse TB-ga patsientidele (vt lõik 4.3). Patsiendid, kes saavad latentse TB uue diagnoosi või kellel on varem ravimata latentne TB, peavad enne ravi alustamist saama ennetavat ravi latentse TB vastu.

Viiruste reaktiveerumine

Kliinilistes uuringutes teatati viiruste, sh herpesviiruse (nt vöötohatis, lihtherpes) reaktiveerumisest (vt lõik 4.8). Vöötohatis esinemissagedus oli suurem 200 mg annusega ravitud patsientidel, 65-aastastel ja vanematel patsientidel, vöötohatis anamneesiga patsientidel, patsientidel, kellel oli kinnitatud lümfotsüütide absoluutarv enne kõrvaltoime täheldamist $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, ja nendel patsientidel, kellel oli uuringu alguses raske atoopiline dermatiit (vt lõik 4.8). Kui patsiendil tekib vöötohatis, tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni haigusepisoodi taandumiseni.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb patsiente ravijuhiste kohaselt kontrollida viirushepatiitide suhtes. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel tõendati aktiivne B-hepatiidi või C-hepatiidi (positiivne PCR-testi tulemus C-hepatiidi suhtes) infektsioon (vt lõik 5.2). Patsientidele, kellel oli B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni analüüsi tulemus negatiivne, B-hepatiidi viiruse tuuma antigeeni vastaste antikehade analüüsi tulemus positiivne ja B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni vastaste antikehade analüüsi tulemus positiivne, tehti B-hepatiidi viiruse (*hepatitis B virus*, HBV) DNA-analüüs. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel olid HBV DNA-analüüsi tulemuse väärtused

üle alumise kvantifitseerimispiiri. Patsiendid, kellel oli HBV DNA-analüüsi tulemus negatiivne või selle väärtus jäi alla alumist kvantifitseerimispiiri, võisid alustada ravi; neil patsientidel jälgiti HBV DNA väärtusi. Kui tuvastatakse HBV DNA, tuleb konsulteerida maksahaiguste spetsialistiga.

Vaktsineerimine

Puuduvad andmed vaktsineerimise toime kohta abrotsitiniibi manustavatel patsientidel. Vahetult enne ravi ja ravi ajal tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist. Enne selle ravimpreparaadiga ravi alustamist on soovitatav teha patsientidele kehtivate immuniseerimissuuniste kohaselt kõik immuniseerimised, sh profülaktiline vaktsineerimine võõrhatise vastu.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Abrotsitiniibi manustavatel patsientidel on teatatud süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) juhtudest (vt lõik 4.8).

Tofatsitiniibiga (teine Januse kinaasi [JAK] inhibiitor) tehtud suures randomiseeritud, teise toimeainega võrdlevas uuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi puhul annusest sõltuvat VTE, sh süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) tekkeriski suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega.

VTE suuremat esinemissagedust täheldati abrotsitiniibi 200 mg annuse puhul võrreldes abrotsitiniibi 100 mg annusega.

Kardiovaskulaarsete või pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega (vt ka lõik 4.4 „Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused“ ja „Pahaloomulised kasvajad“) patsientidel tohib abrotsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Patsientidel, kellel on teised teadaolevad VTE riskitegurid peale raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurite, tuleb abrotsitiniibi kasutada ettevaatusega. VTE riskitegurite (v.a raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurid) hulka kuuluvad varasem VTE, ulatuslik kirurgiline operatsioon, liikumatus, kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide või hormoonasendusravi kasutamine, pärilik hüübimishäire.

Ravi ajal abrotsitiniibiga peab patsiente regulaarselt hindama VTE riski muutumise suhtes.

VTE nähtude ja sümptomitega patsiendid vajavad kohest uurimist ning VTE kahtlusega patsientidel peab abrotsitiniibiga ravi katkestama olenemata ravimi annusest või näidustusest.

Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused

Abrotsitiniibi võtvatel patsientidel täheldati raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemist.

Tofatsitiniibiga (teine JAK-i inhibiitor) tehtud suures randomiseeritud, teise toimeainega võrdlevas uuringus reumatoidartriidiga ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi puhul raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (määratletud kui kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt (MI) ja mitteletaalne ajuinsult) esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega.

Seetõttu tohib 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja patsientidel, kellel on anamneesis ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus või teised kardiovaskulaarsed riskitegurid, abrotsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Pahaloomulised kasvajak (v.a mittemelanoomne nahavähk)

JAK-i inhibiitoreid, sh abrotsitiniibi saavatel patsientidel on teatatud lümfoomist ja teistest pahaloomulistest kasvajatest.

Tofatsitiniibiga (teine JAK-i inhibiitor) tehtud suures randomiseeritud, teise toimeainega võrdlevas uuringus reumatoidartriidiga ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi puhul pahaloomuliste kasvajate, eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega.

Pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) suuremat esinemissagedust täheldati abrotsitiniibi 200 mg annuse puhul võrreldes abrotsitiniibi 100 mg annusega.

65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel või pahaloomuliste kasvajate teiste riskiteguritega patsientidel (nt praegune pahaloomuline kasvaja või selle olemasolu anamneesis) tohib abrotsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Mittemelanoomne nahavähk

Abrotsitiniibi manustavatel patsientidel on teatatud mittemelanoomsest nahavähist. Kõigil patsientidel, aga eriti suurenenud nahavähiriskiga patsientidel on soovitatav perioodiliselt nahka kontrollida.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Kliinilistes uuringutes täheldati alla 0,5% patsientidest kinnitatud lümfotsüütide absoluutarvu $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ja trombotsüütide arvu $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.8). Ravi abrotsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on trombotsüütide arv $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, lümfotsüütide absoluutarv $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, neutrofiilide absoluutarv $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ või kellel on hemoglobiinisaldus $< 10 \text{ g/dl}$ (vt lõik 4.2). Kliinilise vere analüüs tuleb teha 4 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel tavapärase ravijuhiste kohaselt (vt tabel 1).

Lipiidid

Võrreldes platseeboga teatati abrotsitiniibiga ravitud patsientidel vere lipiididesisalduse annussõltuvast suurenemisest (vt lõik 4.8). Lipiidide näitajaid tuleb hinnata ligikaudu 4 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel lähtuvalt kardiovaskulaarse haiguse tekkeriskist patsiendil (vt tabel 1). Lipiidide näitajate väärtuste suurenemise mõju kardiovaskulaarsele haigestumisele ega suremusele ei ole kindlaks tehtud. Patsiente, kellel on lipiidide näitajate kõrvalekalded, tuleb hüperlipideemiaga seostatavate kardiovaskulaarsete riskide tõttu täiendavalt jälgida ja ravijuhiste kohaselt ravida.

Eakad

Eakate ohutusprofiil sarnanes täiskasvanute populatsioonis täheldatuga, v.a järgmised erandid: 65-aastaste ja vanemate patsientide hulgas oli uuringus osalemise katkestanuid rohkem ja neil oli tõenäosus tõsiste kõrvaltoimete tekkimiseks suurem kui noorematel patsientidel; 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli suurem tõenäosus trombotsüütide arvu ja lümfotsüütide absoluutarvu vähenemiseks; võõtohatise haigestumuskordaja oli 65-aastastel ja vanematel patsientidel suurem kui noorematel patsientidel (vt lõik 4.8). Üle 75-aastaste patsientide kohta on andmed piiratud.

Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel

Võttes arvesse 65-aastastel ja vanematel patsientidel raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, pahaloomuliste kasvajate, tõsiste infektsioonide ja üldsureduse sagenemist, mida täheldati tofatsitiniibiga (teine JAK-i inhibiitor) tehtud suures randomiseeritud uuringus, tohib neil patsientidel abrotsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Immunosupressiivsed seisundid või ravimpreparaadid

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud immuunpuudulikkuse häiretega patsiente ega päriliku immuunpuudulikkusega isiku lähisugulasi ja nende patsientide kohta teave puudub.

Kombineerimist bioloogiliste immunomodulaatorite, tugevate immunosupressantide, nt tsüklosporiini, või teiste Januse kinaasi (JAK) inhibiitoritega ei ole uuritud. Kuna aditiivse immunosupressiooni riski ei saa välistada, ei ole nende samaaegne kasutamine abrotsitiniibiga soovitatav.

Abiained

Laktoosmonohüdraat

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik toime abrotsitiniibi farmakokineetikale

Abrotsitiniib metaboliseerub peamiselt ensüümide CYP2C19 ja CYP2C9 vahendusel, väiksemal määral ensüümide CYP3A4 ja CYP2B6 vahendusel; selle aktiivsed metaboliidid erituvad neerude kaudu ning on orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) substraadid. Seetõttu võivad abrotsitiniibi ja/või selle aktiivsete metaboliitide ekspositsiooni mõjutada ravimpreparaadid, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme ja transporterit. Kokkuvõtte annuste asjakohasest kohandamisest on esitatud lõigus 4.2.

Koosmanustamine CYP2C19/CYP2C9 inhibiitoritega

Abrotsitiniibi 100 mg annuse samaaegsel manustamisel koos fluvoksamiiniga (tugev CYP2C19 ja mõõdukas CYP3A inhibiitor) või flukonasooliga (tugev CYP2C19, mõõdukas CYP2C9 ja CYP3A inhibiitor) suurenes abrotsitiniibi aktiivse komponendi (vt lõik 5.2) ekspositsioon vastavalt 91% ja 155% võrreldes monoterapiaga (vt lõik 4.2).

Koosmanustamine CYP2C19/CYP2C9 indutseerijatega

Abrotsitiniibi 200 mg annuse manustamisel pärast CYP ensüümide tugeva indutseerija rifampitsiini mitut annust vähenes abrotsitiniibi aktiivse komponendi ekspositsioon ligikaudu 56% (vt lõik 4.2).

Koosmanustamine OAT3 inhibiitoritega

Abrotsitiniibi 200 mg annuse samaaegsel manustamisel koos OAT3 inhibiitori probenetsiidiga suurenes abrotsitiniibi aktiivse komponendi ekspositsioon ligikaudu 66%. See ei ole kliiniliselt oluline ja annust ei ole vaja kohandada.

Koosmanustamine mao pH-d suurendavate ravimitega

Abrotsitiniibi 200 mg annuse samaaegsel manustamisel koos H₂-retseptori antagonisti famotidiini 40 mg annusega vähenes abrotsitiniibi aktiivse komponendi ekspositsioon ligikaudu 35%. Antatsiidide või prootonpumba inhibiitorite (omeprasool) toimele suurenenud mao pH mõju abrotsitiniibi farmakokineetikale ei ole uuritud ning maohappe pH suurenemine võib vähendada abrotsitiniibi imendumist, nagu täheldati famotidiini puhul. Patsientidel, keda samaaegselt ravitakse mao pH-d

suurendavate ravimitega, tuleb kaaluda suuremat 200 mg ööpäevast annust, sest need võivad abrotsitiniibi efektiivsust vähendada.

Abrotsitiniibi võimalik toime teiste ravimite farmakokineetikale

Koostoimeuuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid abrotsitiniibi ega suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (nt etüüülöstradiool/levonorgestreel) vahel.

Abrotsitiniib on P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor *in vitro*. Võrreldes monoteraapiaga suurendas dabigatraaneteksilaaadi (P-gp substraat) koosmanustamine 200 mg abrotsitiniibi üksikannusega dabigatraani AUC_{inf}-i ja C_{max}-i vastavalt ligikaudu 53% ja 40% võrra. Abrotsitiniibi ja dabigatraani samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik. Abrotsitiniibi toimet teiste P-gp substraatide farmakokineetikale ei ole hinnatud. Tuleb olla ettevaatlik, sest kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatide, nt digoksiini sisaldus võib suurenedada.

Abrotsitiniib on ensüümi CYP2C19 inhibiitor *in vitro*. Abrotsitiniibi annuse 200 mg üks kord ööpäevas koosmanustamine omeprasooli 10 mg üksikannusega suurendas omeprasooli AUC_{inf}-i ja C_{max}-i vastavalt ligikaudu 189% ja 134%, mis näitab, et abrotsitiniib on ensüümi CYP2C19 mõõdukas inhibiitor. Ettevaatlik tuleb olla abrotsitiniibi samaaegsel kasutamisel peamiselt ensüümi CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate kitsa terapeutilise indeksiga ravimitega (nt S-mefenütoiin ja klopidoogreel). Vajalik võib olla ka teiste peamiselt ensüümi CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimite (nt tsitalopraam, klobasaam, esitsitalopraam ja selumetiniib) annuste kohandamine nende ravimiteavete kohaselt.

Abrotsitiniibi annuse 200 mg üks kord ööpäevas koosmanustamine kofeiini 100 mg üksikannusega suurendas kofeiini AUC_{inf}-i ligikaudu 40%, aga toime C_{max}-ile puudus, mis viitab sellele, et abrotsitiniib on ensüümi CYP1A2 nõrk inhibiitor. Üldisi soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada ravi ajal Cibinqoga ja vähemalt üks kuu pärast viimase annuse manustamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada raseduse plaanimist ja vältimist.

Rasedus

Abrotsitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Abrotsitiniib põhjustas tiinetel rottidel ja küülikutel embrüofetaalset suremust, tiinete rottide ja küülikute loodetel skeleti arenguhäireid ning avaldas toimet rottide poegimisele ja poegade peri-/postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Cibinqo on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Abrotsitiniibi eritumise kohta rinnapiima, toime kohta rinnaga toidetavale imikule või toime kohta rinnapiima tekkimisele andmed puuduvad. Abrotsitiniib eritus lakteerivate rottide piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada ja Cibinqo on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Rottidel täheldatud leidude põhjal võib Cibinqo suukaudsel manustamisel ajutiselt vähendada paljunemisvõimeliste emasloomade fertiilsus. Toime emasrottide fertiilsusele pöördus 1 kuu pärast abrotsitiniibi suukaudse manustamise lõpetamist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cibinqo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on iiveldus (15,1%), peavalu (7,9%), akne (4,8%), lihtherpes (4,2%), kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres (3,8%), oksendamine (3,5%), pearinglus (3,4%) ja valu ülakõhus (2,2%). Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed on infektsioonid (0,3%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes raviti abrotsitiniibiga kokku 3848 patsienti. Ohutusanalüüsi jaoks integreeriti neist 3050 patsiendi andmed (ekspositsiooni kogukestus oli 5166 patsientaastat). Integreeritud ohutusanalüüsiga hõlmati 1997 patsienti, kes said pidevalt abrotsitiniibi annuses 200 mg, ja 1053 patsienti, kes said pidevalt abrotsitiniibi annuses 100 mg. Neist 2013 patsiendil kestis ekspositsioon vähemalt 48 nädalat. Abrotsitiniibi ohutuse hindamiseks kuni 16 nädala vältel võrreldes platseeboga integreeriti viie platseebokontrolliga uuringu tulemused (703 patsienti raviti annusega 100 mg üks kord ööpäevas, 684 patsienti annusega 200 mg üks kord ööpäevas ja 438 patsienti said platseebot).

Tabelis 2 on loetletud atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse kategoorias esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid		Lihtherpes ^a Vöötohatis ^b	Kopsupõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia Lümfopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemia ^c
Närvisüsteemi häired		Peavalu Pearinglus	
Vaskulaarsed häired			Venoosne trombemboolia ^d
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine Valu ülakõhus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne	
Uuringud		Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine $> 5 \times$ üle normi ülempiiri ^e	

a. Lihtherpes hõlmab muu hulgas suuherpest, silma lihtherpest, genitaalherpest ja herpesest põhjustatud dermatiiti.

b. Vöötohatis hõlmab silma vöötohatist.

c. Hüperlipideemia hõlmab düslipideemiat ja hüperkolesteroleemiat.

d. Venoosne trombemboolia hõlmab kopsuarteri trombembooliat ja süvaveeni tromboosi.

e. Hõlmab laboratoorse jälgimise käigus täheldatud muutusi (vt allpool).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kuni 16-nädalastes platseebokontrolliga uuringutes teatati infektsioonidest 27,4% platseebot saanud patsientidest ja vastavalt 34,9% ja 34,8% abrotsitiniibi 100 mg ja 200 mg annusega ravitud patsientidest. Enamik infektsioone olid kerged või mõõdukad. Infektsiooniga seotud kõrvaltoimetest teatanud patsientide osakaal oli 200 mg ja 100 mg annuse ravirühmades võrreldes platseeboga järgmine: lihtherpes (4,2% ja 2,8% vs. 1,4%), vöötohatis (1,2% ja 0,6% vs. 0%), kopsupõletik (0,1% ja 0,1% vs. 0%). Lihtherpest esines sagedamini patsientidel, kelle anamneesis oli lihtherpes või herpesest põhjustatud ekseem. Enamik vöötohatis juhtudest hõlmas ühte dermatoomi ega olnud tõsine. Enamik oportunistlikke infektsioone olid vöötohatis juhud (0,70 juhtu 100 patsientaasta kohta abrotsitiniibi 100 mg annuse rühmas ja 0,96 juhtu 100 patsientaasta kohta abrotsitiniibi 200 mg annuse rühmas), enamik neist olid mittetõsised, mitut dermatoomi hõlmavate nahainfektsioonide juhud. Kliinilistes uuringutes, sh pikaajalises jätku-uuringus, järjepidevalt kas abrotsitiniibi 100 mg või 200 mg annusega ravitud kõigi patsientide hulgas oli vöötohatis haigestumuskordaja abrotsitiniibi 200 mg annusega ravitud patsientidel suurem (4,36 juhtu 100 patsientaasta kohta) kui 100 mg annusega ravitud patsientidel (2,61 juhtu 100 patsientaasta kohta). Vöötohatis haigestumuskordaja oli suurem ka 65-aastastel ja vanematel patsientidel (riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 1,76); patsientidel, kellel oli anamneesis vöötohatis (HR 3,41); patsientidel, kellel oli uuringu alguses raske atoopiline dermatiit (HR 1,17), ja patsientidel, kellel oli enne vöötohatis juhtu kinnitatud lümfotsüütide absoluutarv $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ (HR 2,18) (vt lõik 4.4).

Kuni 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes oli tõsiste infektsioonide haigestumuskordaja platseebot saanud patsientidel 1,81 juhtu 100 patsientaasta kohta, 100 mg annusega ravitud patsientidel 3,32 juhtu 100 patsientaasta kohta ja 200 mg annusega ravitud patsientidel 1,12 juhtu 100 patsientaasta kohta. Kliinilistes uuringutes, sh pikaajalises jätku-uuringus järjepidevalt kas abrotsitiniibi 100 mg või 200 mg annusega ravitud kõigi patsientide hulgas oli tõsiste infektsioonide haigestumuskordaja 100 mg annusega ravitud patsientidel 2,20 juhtu 100 patsientaasta kohta ja 200 mg annusega ravitud patsientidel 2,46 juhtu 100 patsientaasta kohta. Kõige sagedamini teatatud tõsised infektsioonid olid lihtherpes, vöötohatis ja kopsupõletik (vt lõik 4.4).

Venoosne trombemboolia

Kliinilistes uuringutes, sh pikaajalises jätku-uuringus järjepidevalt kas abrotsitiniibi 100 mg või 200 mg annusega ravitud kõigi patsientide hulgas oli KATE haigestumuskordaja 200 mg annusega ravitud patsientidel 0,21 juhtu 100 patsientaasta kohta ja 100 mg annusega ravitud patsientidel 0,05 juhtu 100 patsientaasta kohta. SVT haigestumuskordaja oli 200 mg annusega ravitud patsientidel 0,06 juhtu 100 patsientaasta kohta ja 100 mg annusega ravitud patsientidel 0,05 juhtu 100 patsientaasta kohta (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia

Kuni 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes seostati ravi trombotsüütide arvu annusest sõltuva vähenemisega. Maksimaalset toimet trombotsüütide arvule täheldati 4 nädala jooksul, seejärel hakkas trombotsüütide arv hoolimata ravi jätkumisest pöörduma uuringu alguse väärtuste suunas. Kinnitatud trombotsüütide arvust $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ teatati 0,1% 200 mg annusega ravitud patsientidest ja mitte ühelgi (0) 100 mg annusega ravitud või platseebot saanud patsientidest. Kliinilistes uuringutes, sh pikaajalises jätku-uuringus järjepidevalt kas abrotsitiniibi 100 mg või 200 mg annusega ravitud kõigi patsientide hulgas oli kinnitatud trombotsüütide arvu $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ esinemissagedus 200 mg annusega ravitud patsientidel 0,15 juhtu 100 patsientaasta kohta ja 100 mg annusega ravitud patsientidel 0 juhtu 100 patsientaasta kohta; enamik juhte esines 4. nädalal. 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli trombotsüütide arv sagedamini $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.4).

Lümfopeenia

Kuni 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes täheldati kinnitatud lümfotsüütide absoluutarvu $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 0,3% 200 mg annusega ravitud patsientidest ja mitte ühelgi (0%) 100 mg annusega ravitud või platseebot saanud patsientidest. Mõlemad juhud tekkisid 4 esimese ekspositsiooninäädala jooksul. Kliinilistes uuringutes, sh pikaajalises jätku-uuringus järjepidevalt kas abrotsitiniibi 100 mg või 200 mg annusega ravitud kõigi patsientide hulgas oli kinnitatud

lümfotsüütide absoluutarvu $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ esinemissagedus 200 mg annusega ravitud patsientidel 0,34 juhtu 100 patsientaasta kohta ja 100 mg annusega ravitud patsientidel 0 juhtu 100 patsientaasta kohta; esinemissagedus oli suurim 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lipiididesisalduse suurenemine

Kuni 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes täheldati 4. nädalal väikese tihedusega lipoproteiinkolesterooli (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-c), üldkolesterooli ja suure tihedusega lipoproteiinkolesterooli (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-c) sisalduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes platseeboga, kusjuures sisaldus püsis suur kuni raviperioodi viimase visiidini. Abrotsitiniibiga ravitud patsientidel ei täheldatud LDL-i/HDL-i suhte olulist muutust võrreldes platseebot saanud patsientidega. Hüperlipideemiaga seotud kõrvaltoimeid esines 0,4% abrotsitiniibi 100 mg annusega ravitud patsientidest, 0,6% 200 mg annusega ravitud patsientidest ja 0% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

Kuni 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes täheldati kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse olulist suurenemist ($> 5 \times$ üle normi ülempiiri) 1,8% platseebot saanud patsientidest, 1,8% abrotsitiniibi 100 mg annusega ja 3,8% 200 mg annusega ravitud patsientidest. Enamikul juhtudest oli aktiivsuse suurenemine pöörduv ja ühelgi juhul ravi ei lõpetatud.

Iiveldus

Kuni 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes teatati iiveldusest 1,8% platseebot saanud patsientidest ja vastavalt 6,3% ja 15,1% 100 mg ja 200 mg annusega ravitud patsientidest. Iivelduse tõttu lõpetati ravi 0,4% abrotsitiniibiga ravitud patsientidest. Iivelduse all kannatanud patsientidest 63,5% tekkis iiveldus esimesel ravinädalal. Iivelduse mediaankestus oli 15 päeva. Enamik juhtudest olid kerged kuni mõõdukad.

Lapsed

Atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes raviti abrotsitiniibiga kokku 635 noorukit (vanuses 12...< 18 aastat), kelle ekspositsiooni kogukestus oli 1326,1 patsientaastat. Ohutusprofiilid noorukite ja täiskasvanute populatsioonides olid atoopilise dermatiidi uuringutes sarnased (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati Cibinqot 28 päeva jooksul suukaudselt kuni üksikannuseni 800 mg ja 400 mg ööpäevas. Kõrvaltoimed olid võrreldavad väiksemate annuste puhul täheldatutega ja mingit spetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes (vt lõik 4.8). Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Selle ravimpreparaadi üleannustamise korral spetsiifiline antidoot puudub.

Farmakokineetika andmed tervetele täiskasvanud vabatahtlikele manustatud suukaudse üksikannuse kuni 800 mg (kaasa arvatud) kohta näitavad, et üle 90% manustatud annusest eritub eeldatavasti 48 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid, dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a kortikosteroidid; ATC-kood: D11AH08

Toimemehhanism

Abrotsitiniib on Januse kinaasi (JAK)1 inhibiitor. JAK-id on rakusisesed ensüümid, mis edastavad rakumembraanidel toimuvates tsütokiinide või kasvufaktorite retseptorite interaktsioonides tekkivaid signaale, eesmärgiga mõjutada hematopoeesi ja immuunrakkude funktsioonidega seotud rakulisi protsesse. JAK-id fosforüülivad ja aktiveerivad signaali muundureid ja transkriptsiooni aktivaatoreid (*signal transducer and activator of transcription*, STAT), mis moduleerivad rakusisest aktiivsust, sh geeniekspressiooni. JAK1 inhibeerimine moduleerib signaaliradu, hoides ära STAT-ide fosforüülimise ja aktiveerimise.

Biokeemilistes analüüsides on abrotsitiniibil suurem selektiivsus JAK1 suhtes kui JAK-i kolme teise isovormi JAK2 (28-kordne), JAK3 (> 340-kordne) ja türosiini kinaas 2 (TYK2, 43-kordne) suhtes. Rakukeskkonnas inhibeerib see eelistatavalt JAK1 hõlmavate signaaliülekande paaride vahendatud tsütokiinide indutseeritud STAT-ide fosforüülimist ja säästab JAK2/JAK2 või JAK2/TYK2 paaride signaaliülekannet. Spetsiifiliste JAK-ensüümide selektiivse inhibeerimise olulisus kliinilisele toimele ei ole praegu teada.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised biomarkerid

Ravi abrotsitiniibiga seostati atoopilise dermatiidi puhul põletiku biomarkerite [interleukiin-31 (IL-31), interleukiin-22 (IL-22), eosinofiilide arv ning tuumuse ja aktivatsiooniga reguleeritud kemokiin (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC)] sisalduse annusest sõltuva vähenemisega seerumis, JAK1 signaaliülekandega [loomulike tapjarakkude (*natural killer*, NK) arv ja gammainterferooni indutseeritud valk 10 (*interferon gamma-induced protein 10*, IP-10)] või mõlemaga [suure tundlikkusega C-reaktiivne valk (*high sensitivity C-reactive protein*, hsCRP)]. Need muutused olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Keskmine lümfotsüütide absoluutarv suurenes 2. nädalaks pärast ravi alustamist abrotsitiniibiga ja saavutas uuringu alguse väärtuse 9. ravikuuks. Enamikul patsientidest püsis lümfotsüütide absoluutarv referentsvahemikus. Ravi abrotsitiniibiga seostati B-rakkude arvu annusest sõltuva suurenemisega ja NK-rakkude arvu annusest sõltuva vähenemisega. B-rakkude arvu ja NK-rakkude arvu muutuse kliiniline olulisus ei ole teada.

Südame elektrofüsioloogia

Abrotsitiniibi toimet QTc-intervallile uuriti platseebo- ja positiivse kontrolliga põhjalikus QT-intervalli uuringus, milles uuritavatele manustati abrotsitiniibi ühekordne 600 mg supratherapeutiline annus. Täheledati abrotsitiniibi kontsentratsioonist sõltuvat QTc-d pikendavat toimet; keskmine (90% usaldusvahemik) QTc-intervalli pikenemine oli 6,0 (4,52; 7,49) ms, mis näitas, et abrotsitiniibi uuritud annusel puudub kliiniliselt oluline toime QTc-intervallile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kolmes keskses randomeeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (MONO-1, MONO-2 ja COMPARE) hinnati 1616 patsiendil 12...16 nädala jooksul abrotsitiniibi efektiivsust ja ohutust nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis toopilise medikamentoosse taustaviga. Lisaks hinnati induktsiooniga, randomeeritud lõpetamisega, topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (REGIMEN) 1233 patsiendil 52 nädala jooksul abrotsitiniibi monoterapia efektiivsust ja ohutust (koos võimalusega kasutada haiguse ägenemise ajal ägenemise ravi). Nendes neljas uuringus osalenud patsiendid oli 12-aastased ja vanemad ning mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga, mis oli uuringu alguses enne randomeerimist määratletud järgmiselt: uuringuarsti antud üldhinnangu (*Investigator's Global Assessment*, IGA) skoor ≥ 3 , ekseemi pindala ja raskusastme indeksi (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) skoor ≥ 16 , kehapiina (*body surface area*, BSA) haaratus $\geq 10\%$ ja suurima kiheluse numbrilise hindamisskaala (*peak pruritus numerical rating scale*, PP-NRS) skoor ≥ 4 . Uuringusse võis kaasata patsiente, kellel ei saavutatud mõne varasema toopilise raviga piisavat ravivastust või kellele oli toopiline ravi meditsiiniliselt mittesoovitav või kes olid saanud süsteemset

ravi. Kõik põhiuuringud lõpetanud patsiendid võisid registreeruda pikaajalisse jätku-uuringusse EXTEND.

Näitajad uuringu alguses

Platseebkontrolliga uuringute (MONO-1, MONO-2, COMPARE) ja avatud, induktsiooniga, randomeeritud lõpetamisega uuringu (REGIMEN) kõigis ravirühmades oli naissoost 41,4...51,1%, valgenahalisi 59,3...77,8%, Aasia päritolu patsiente 15,0...33,0% ja mustanahalisi 4,1...8,3% ning keskmine vanus oli 32,1...37,7 aastat. Nendesse uuringutesse kaasati kokku 134 65-aastast ja vanemat patsienti. Nendes uuringutes oli 32,2...40,8% patsientidest uuringu alguses IGA skoor 4 (raske atoopiline dermatiit) ja 41,4...59,5% patsientidest olid saanud varem süsteemset ravi atoopilise dermatiidi vastu. Keskmine EASI skoor oli uuringu alguses vahemikus 28,5...30,9; PP-NRS-i väärtus oli uuringu alguses vahemikus 7,0...7,3 ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*dermatology life quality index*, DLQI) väärtus oli uuringu alguses vahemikus 14,4...16,0.

Kliiniline ravivastus

12-nädalased monoterapia uuringud (MONO-1, MONO-2) ja 16-nädalane kombinatsioonravi uuring (COMPARE)

Võrreldes platseebot saanud patsientidega saavutas oluliselt rohkem abrotsitiniibi 100 mg või 200 mg annuse üks kord ööpäevas manustanud patsiente 12. nädalaks või 16. nädalaks mõlemad esmased tulemusnäitajad (IGA 0 või 1 ja/või EASI-75) (vt tabel 3 ja tabel 4).

Võrreldes platseebot saanud patsientidega saavutas oluliselt rohkem abrotsitiniibi 100 mg või 200 mg annuse üks kord ööpäevas manustanud patsiente vähemalt 4-punktilise paranemise PP-NRS-i skaalal. Paranemist täheldati juba 2. nädalal ja see püsis kuni 12. nädala lõpuni (joonis 1).

Uuringus COMPARE tõestati 2. nädalal abrotsitiniibi 200 mg annuse paremust võrreldes dupilumabiga, sest juba 4. päeval pärast esimest annust saavutati osal patsientidest PP-NRS-i skaalal vähemalt 4-punktiline paranemine koos sügeluse oluliselt suurema vähenemisega.

Uuringutes MONO-1, MONO-2 ja COMPARE olid tulemused alarühmades (nt kehakaalu, vanuse, soo, rassi ja varasema süsteemse immunosupressiivse ravi alusel) ja üldises uuringupopulatsioonis sarnased.

Tabel 3. Abrotsitiniibi monoterapia efektiivsuse tulemused 12. nädalal

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12. nädal			12. nädal		
	Abrotsitiniibi monoterapia		Platseebo N = 77	Abrotsitiniibi monoterapia		Platseebo N = 78
200 mg QD N = 154	100 mg QD N = 156	200 mg QD N = 155		100 mg QD N = 158		
	Ravivastuse saavutanute % (95% CI)					
IGA 0 või 1 ^a	43,8 ^e (35,9; 51,7)	23,7 ^e (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^e (30,4; 45,7)	28,4 ^e (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-75 ^b	62,7 ^e (55,1; 70,4)	39,7 ^e (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^e (53,3; 68,7)	44,5 ^e (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
PP-NRS4 ^c	57,2 ^e (48,8; 65,6)	37,7 ^e (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^e (47,2; 63,5)	45,2 ^e (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)

Lühendid: CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; EASI = ekseemi pindala ja raskusastme indeks; IGA = uuringuarsti üldhinnang; N = randomeeritud patsientide arv; PP-NRS = suurima kiheluse numbriline hindamiskaala; QD (*quaque die*) = üks kord ööpäevas.

- IGA osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli IGA skoor „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) (5-astmelisel skaalal) ja see oli uuringu algusega võrreldes vähenenud ≥ 2 punkti.
- EASI-75 osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli EASI skoor uuringu algusega võrreldes paranenud $\geq 75\%$.
- PP-NRS4 osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli PP-NRS4 skoor uuringu algusega võrreldes paranenud ≥ 4 punkti.
- Kasutati abrotsitiniibi monoterapiat.
- Statistiliselt oluline, hargnevuse suhtes korrigeeritud, võrreldes platseeboga.

Tabel 4. Abrotsitiniibi ja toopilise ravi kombinatsiooni efektiivsuse tulemused 12. nädalal ja 16. nädalal

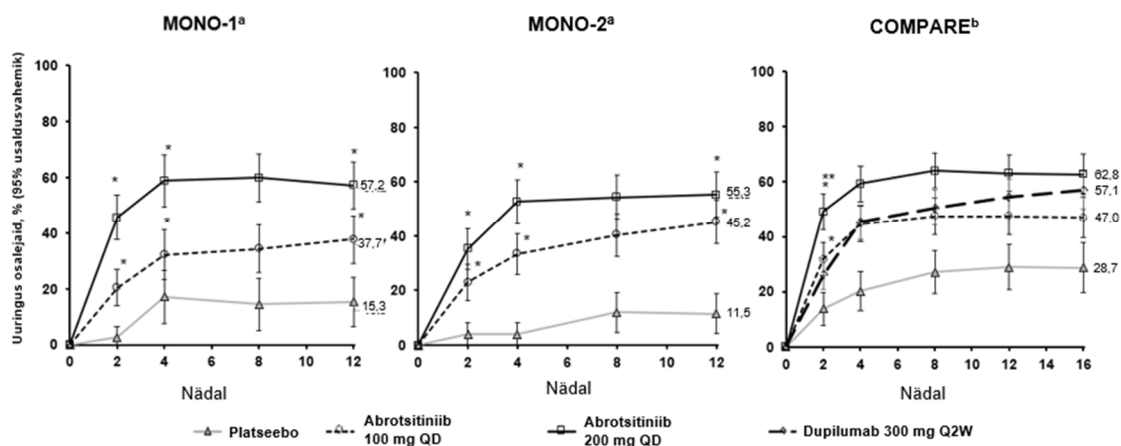
	COMPARE ^d							
	12. nädal				16. nädal			
	Abrotsitiniib + toopilised ravimid		Platseebo + toopilised ravimid N = 131	DUP + toopilised ravimid N = 243	Abrotsitiniib + toopilised ravimid		Platseebo + toopilised ravimid N = 131	DUP + toopilised ravimid N = 243
	200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238		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

Lühendid: CI = usaldusvahemik; DUP = dupilumab; EASI = ekseemi pindala ja raskusastme indeks; IGA = uuringuarsti üldhinnang; N = randomeeritud patsientide arv; PP-NRS4 = suurima kiheluse numbriline hindamisskaala, QD = üks kord ööpäevas.

- IGA osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli IGA skoor „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) (5-astmelisel skaalal) ja see oli uuringu algusega võrreldes vähenenud ≥ 2 punkti.
- EASI-75 osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli EASI skoor uuringu algusega võrreldes paranenud $\geq 75\%$.
- PP-NRS4 osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli PP-NRS4 skoor uuringu algusega võrreldes paranenud ≥ 4 punkti.
- Abrotsitiniibi kasutati kombinatsioonis toopilise raviga.
- Statistiliselt oluline, hargnevuse suhtes korrigeeritud, võrreldes platseeboga.

Uuringutes MONO-1, MONO-2 ja COMPARE aja jooksul PP-NRS4 skoori tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal on esitatud joonisel 1.

Joonis 1. Uuringutes MONO-1, MONO-2 ja COMPARE aja jooksul PP-NRS4 skoori tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal



Lühendid: PP-NRS4 = suurima kiheluse numbriline hindamisskaala; QD = üks kord ööpäevas; Q2W = üks kord kahe nädala jooksul.

PP-NRS4 osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli PP-NRS4 skoor uuringu algusega võrreldes paranenud ≥ 4 punkti.

- Kasutati abrotsitiniibi monoterapiat.
 - Abrotsitiniibi kasutati kombinatsioonis toopilise medikamentoosse raviga.
- * Statistiliselt oluline, hargnevuse suhtes korrigeeritud, võrreldes platseeboga.
** Statistiliselt oluline, hargnevuse suhtes korrigeeritud, võrreldes dupilumabiga.

Tervisega seotud tulemusnäitajad

Mõlemas monoterapias uuringus (MONO-1 ja MONO-2) ja kombinatsioonravi uuringus (COMPARE) parandas abrotsitiniib võrreldes platseeboga 12. nädalaks oluliselt patsientide endi

teatatud tulemusnäitajaid, sh sügeluse, une (atoopilise dermatiidi hindamiskaala unetuse visuaalne analoogskaala, *Scoring Atopic Dermatitis sleep loss visual analog scale*, SCORAD Sleep VAS), atoopilise dermatiidi sümptomite (patsiendi ekseemiküsimustik, *patient oriented eczema measure*, POEM), elukvaliteedi (DLQI) ja ärevuse ning depressiooni sümptomite (haigla ärevuse ja depressiooni skaala, *hospital anxiety and depression scale*, HADS) osas, mis olid hargnevuse suhtes korrigeerimata (vt tabel 5).

Tabel 5. Patsientide endi teatatud tulemusnäitajad 12. nädalal abrotsitiniibi monoterapia korral ja kombinatsioonis toopilise raviga

	Monoterapia						Kombinatsioonravi		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	Platseebo	200 mg QD	100 mg QD	Platseebo	200 mg QD + toopilised ravimid	100 mg QD + toopilised ravimid	Platseebo + toopilised ravimid
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, muutus võrreldes uuringu algusega (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)
DLQI ≥ 4-punktiline paranemine, ravivastuse saavutanute %	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, muutus võrreldes uuringu algusega (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 – ärevus, muutus võrreldes uuringu algusega (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 – depressioon, muutus võrreldes uuringu algusega (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 = usaldusvahemik; DLQI = dermatoloogiline elukvaliteedi indeks; HADS = haigla ärevuse ja depressiooni skaala;

N = randomeeritud patsientide arv; POEM = patsiendi ekseemiküsimustik; QD = üks kord ööpäevas; SCORAD = atoopilise dermatiidi hindamiskaala; VAS = visuaalne analoogskaala.

* Statistiliselt oluline, hargnevuse suhtes korrigeerimata

Avatud, induktiooni, randomeeritud lõpetamisega uuring (REGIMEN)

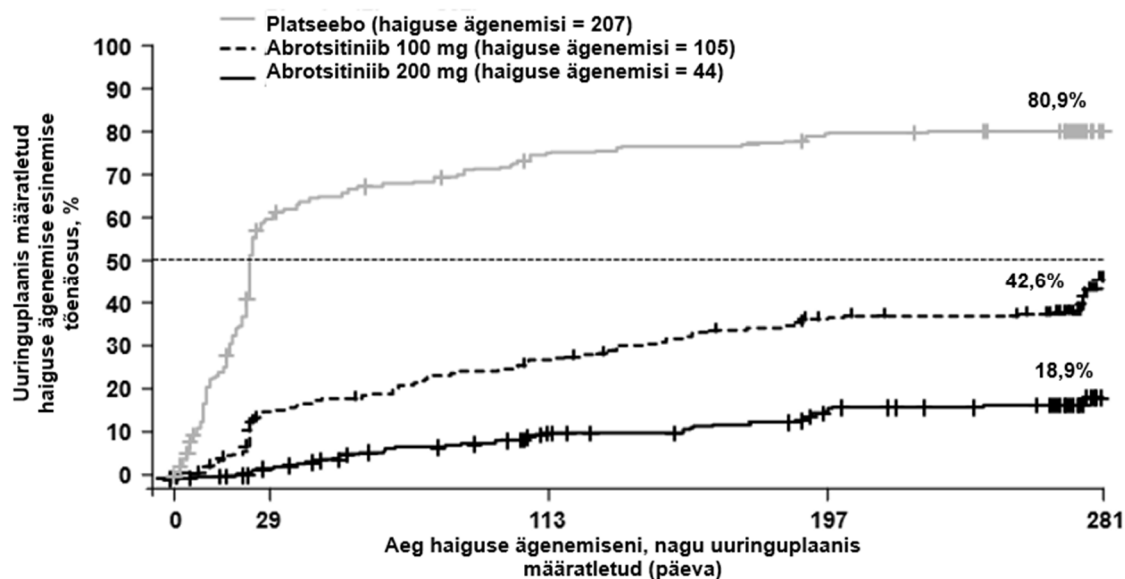
Kokku said 12-nädalases ettevalmistavas faasis 1233 patsienti avatult 200 mg abrotsitiniibi üks kord ööpäevas. Neist 798 patsienti (64,7%) saavutasid kriteeriumitele vastava ravivastuse (määratletud kui IGA ravivastus [0 või 1] ja EASI-75) ning randomeeriti saama platseebot (267 patsienti), 100 mg abrotsitiniibi 100 mg üks kord ööpäevas (265 patsienti) või 200 mg abrotsitiniibi üks kord ööpäevas (266 patsienti).

Pärast 12-nädalast induktiooni hoidis pidev ravi (pidevalt 200 mg) ja induktioon-säilitusravi (200 mg 12 nädala jooksul ja seejärel 100 mg) ära haiguse ägenemise vastavalt 81,1% ja 57,4% tõenäosusega võrreldes 19,1%-ga ravi katkestanud patsientidel (kes olid randomeeritud saama platseebot).

Ägenemise raviks said 200 mg abrotsitiniibi kombinatsioonis toopilise raviga 351 patsienti, sealhulgas

16,2% 200 mg abrotsitiniibi ja 39,2% 100 mg abrotsitiniibi manustanud ning 76,4% platseebot saanud patsientidest.

Joonis 2. Aeg haiguse ägenemiseni, nagu uuringuplaanis määratletud



Kasutati abrotsitiniibi monoterapiat.

Haiguse ägenemine, nagu uuringuplaanis määratletud = EASI ravivastuse vähenemine vähemalt 50% võrra 12. nädalal ja IGA skoor 2 või suurem.

Hargnevuse suhtes kontrollitud $p < 0,0001$ 200 mg vs. platseebo; 100 mg vs. platseebo; 200 mg vs. 100 mg.

Pikaajaline efektiivsus

Põhiuuringus (nt MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) täieliku raviperioodi lõpetanud sobivate patsientide puhul kaaluti nende kaasamist pikaajalisse jätku-uuringusse EXTEND. Uuringus EXTEND said patsiendid abrotsitiniibi kas koos toopilise medikamentoosse taustavaga või ilma. Patsiendid, kes olid olnud varem randomeeritud saama 100 mg või 200 mg ravimpreparaati üks kord ööpäevas, jätkasid uuringus EXTEND sama annuse manustamist nagu põhiuuringus. Uuringus EXTEND said patsiendid kuni põhiuuringu lõpetamiseni topelt pimendatud ravi, seejärel said patsiendid ühepoolselt pimendatud ravi (määramine ravirühmadesse oli avatud uuringuarstile, kuid mitte patsientidele).

Enamikul patsientidest, kes saavutasid ravivastuse pärast 12-nädalast ravi ja kaasati uuringusse EXTEND, püsis ravivastus 96. kumulatiivse ravi nädalal abrotsitiniibi mõlema annuse puhul [annuse 100 mg üks kord ööpäevas ja annuse 200 mg üks kord ööpäevas puhul saavutasid IGA ravivastuse (0 või 1) vastavalt 64% ja 72%, EASI-75 ravivastuse vastavalt 87% ja 90% ning PP-NRS4 ravivastuse vastavalt 75% ja 80% patsientidest].

Patsientidest, kes pärast 12-nädalast ravi ravivastust ei saavutanud ja kes kaasati uuringusse EXTEND, tekkis osadel pideva abrotsitiniibiga ravi tulemusena hiline ravivastus 24. nädalaks (võrreldes uuringu algusega) [annuse 100 mg üks kord ööpäevas ja annuse 200 mg üks kord ööpäevas puhul saavutasid IGA ravivastuse (0 või 1) vastavalt 25% ja 29% ning EASI-75 ravivastuse vastavalt 50% ja 57% patsientidest]. Ravitoime tekkis 24. nädalal suurema tõenäosusega neil patsientidel, kes olid 12. nädalaks saavutanud osalise ravivastuse, kui patsientidel, kes 12. nädalaks ravivastust saavutanud ei olnud.

Uuringus COMPARE dupilumabi manustanud ja seejärel uuringusse EXTEND kaasatud patsiendid randomeeriti uuringusse EXTEND kaasamisel saama kas 100 mg abrotsitiniibi või 200 mg abrotsitiniibi üks kord ööpäevas. Suurem osa patsientidest, kes dupilumabiga ravivastust ei saavutanud, saavutasid ravivastuse 12 nädalat pärast abrotsitiniibile üleminekut [annuse 100 mg üks

kord ööpäevas ja annuse 200 mg üks kord ööpäevas puhul saavutasid IGA ravivastuse (0 või 1) vastavalt 34% ja 47% ning EASI-75 ravivastuse 68% ja 80% patsientidest].

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada abrotsitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta atoopilise dermatiidi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Abrotsitiniibi 12-nädalast monoteeraapia efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomeeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (MONO-1, MONO-2), millesse oli kaasatud 124 patsienti vanuses 12...< 18 aastat. 52 nädala jooksul hinnati abrotsitiniibi monoteeraapia efektiivsust ja ohutust (koos võimalusega kasutada haiguse ägenemise ajal ägenemise ravi) ka avatud, induktsiooni, randomeeritud lõpetamisega uuringus (REGIMEN), millesse oli kaasatud 246 patsienti vanuses 12...< 18 aastat. Neis uuringutes sarnanesid noorukite alarühmas saadud tulemused üldises uuringupopulatsioonis saadud tulemustega.

Abrotsitiniibi 12-nädalast efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis toopilise medikamentoosse taustaväga hinnati randomeeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus TEEN. Uuringusse oli kaasatud 287 mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga (määratletud uuringu alguses enne randomeerimist kui IGA skoor ≥ 3 , EASI skoor ≥ 16 , BSA haaratus $\geq 10\%$ ja PP-NRS ≥ 4) patsienti vanuses 12...< 18 aastat. Uuringusse võis kaasata patsiente, kellel ei olnud varem saavutatud piisavat ravivastust või kes olid saanud süsteemset ravi.

Näitajad uuringu alguses

Uuringu TEEN kõigis ravirühmades oli naissoost 49,1%, valgenahalisi 56,1%, Aasia päritolu patsiente 33,0% ja mustanahalisi 6,0%. Mediaanvanus oli 15 aastat ja raske atoopiline dermatiit (IGA skoor 4) oli 38,6% patsientidest.

Noorukite abrotsitiniibiga ravi tulemused 12. nädala koonduringus MONO-1 ja MONO-2 ning TEEN uuringus on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Noorukite efektiivsuse tulemused 12.nädala koonduringutes MONO-1 ja MONO-2 ja TEEN

	Koonduring MONO-1 ja MONO-2			TEEN ^d		
	Abrotsitiniib 200 mg QD	Abrotsitiniib 100 mg QD	Platseebo	Abrotsitiniib 200 mg QD	Abrotsitiniib 100 mg QD	Platseebo
IGA 0 või 1^a						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^c	41,6 ^c	24,5
95% CI	(18,1; 44,4)	(10,5; 33,5)	(0,0; 20,2)	(36,1; 56,4)	(31,3; 51,8)	(15,8; 33,2)
EASI-75^b						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0 ^c	68,5 ^c	41,5
95% CI	(42,2; 70,3)	(30,2; 57,8)	(0,0; 20,2)	(62,9; 81,2)	(58,9; 78,2)	(31,5; 51,4)
PP-NRS4^c						
N	36	42	22	74	76	84
%	61,1	28,6	9,1	55,4 ^c	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)

Lühendid: CI = usaldusvahemik; EASI = ekseemi pindala ja raskusastme indeks; IGA = uuringuarsti üldhinnang;

N = randomeeritud patsientide arv; PP-NRS = suurima kiheluse numbriline hindamiskaala; QD = üks kord ööpäevas.

- IGA osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli IGA skoor „puhas“ (0) või „peaaegu puhas“ (1) (5-astmelisel skaalal) ja see oli uuringu algusega võrreldes vähenenud ≥ 2 punkti.
- EASI-75 osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli EASI skoori uuringu algusega võrreldes paranenud $\geq 75\%$.
- PP-NRS4 osas ravivastuse saavutanud patsientidel oli PP-NRS4 skoor uuringu algusega võrreldes paranenud ≥ 4 punkti.
- Abrotsitiniibi kasutati kombinatsioonis toopilise medikamentoosse raviga.
- Statistiliselt oluline, hargnevuse suhtes korrigeeritud, võrreldes platseeboga.

Enamikul noorukitest, kes saavutasid ravivastuse pärast 12-nädalast ravi ja kaasati pikaajalisse jätku-uuringusse EXTEND, püsis suuremal osal patsientidel ravivastus kumulatiivse ravi 96. nädalal abrotsitiniibi mõlema annuse puhul [annuse 100 mg ja 200 mg üks kord ööpäevas puhul saavutasid IGA ravivastus (0 või 1) vastavalt 62% ja 78%, EASI-75 ravivastus vastavalt 89% ja 93% ning PP-NRS4 ravivastus vastavalt 77% ja 76% patsientidest].

Enamikul noorukitest, kes pärast 12-nädalast ravi ravivastust ei saavutanud ja kes kaasati uuringusse EXTEND, tekkis osadel patsientidel pideva abrotsitiniibiga ravi tulemusena hiline ravivastus 24. nädalaks (võrreldes uuringu algusega) [annuse 100 mg ja 200 mg üks kord ööpäevas puhul saavutasid IGA ravivastuse (0 või 1) vastavalt 34% ja 28% ning EASI-75 ravivastuse vastavalt 41% ja 55% patsientidest].

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Abrotsitiniib imendub hästi, suukaudsel manustamisel imendub 91% ja absoluutne biosaadavus on suukaudse manustamise korral ligikaudu 60%. Suukaudsel manustamisel imendub abrotsitiniib kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 1 tunni jooksul. Abrotsitiniibi püsikontsentratsioon plasmas saavutatakse 48 tundi pärast ravimi manustamist üks kord ööpäevas. Nii abrotsitiniibi C_{max} kui ka AUC suurenesid proportsionaalselt annusega kuni annuseni 200 mg. Abrotsitiniibi koosmanustamine rasvarikka einega ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet abrotsitiniibi ekspositsioonile (AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 26% ja 29% ning T_{max} pikenes 2 tunni võrra). Kliinilistes uuringutes abrotsitiniibi manustamisel toiduga ei arvestatud (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist on abrotsitiniibi jaotusruumala ligikaudu 100 l. Plasmavalkudega seonduvad tsirkuleerivast abrotsitiniibist ja selle aktiivsetest metaboliitidest M1 ja M2 vastavalt ligikaudu 64%, 37% ja 29%. Abrotsitiniib ja selle aktiivsed metaboliidid jaotuvad võrdselt erütrotsüütide ja plasma vahel.

Biotransformatsioon

Mitmed CYP ensüümid – CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) ja CYP2B6 (~6%) – vahendavad abrotsitiniibi metabolismi *in vitro*. Radiomärgistatud toimeaine uuringus inimestel oli abrotsitiniib peamine tsirkuleeriv vorm, millel oli peamiselt 3 polaarseid monohüdroksüülituid metaboliiti: M1 (3-hüdroksüpropüül-), M2 (2-hüdroksüpropüül-) ja M4 (pürrolidinoonpürimidiinmetaboliit). Püsikontsentratsiooni tingimustes on M2 ja M4 peamised metaboliidid ja M1 on vähemoluline metaboliit. Kolmest tsirkuleerivast metaboliidist on M1 ja M2-l samasugune JAK-i inhibeeriv toime nagu abrotsitiniibil, kuid M4 oli farmakoloogiliselt inaktiivne. Abrotsitiniibi farmakoloogiline aktiivsus on seostatav nii seondumata lähtemolekuli (~60%) kui ka M1 (~10%) ja M2 (~30%) ekspositsiooniga süsteemses vereringes. Abrotsitiniibi, M1 ja M2 seondumata ekspositsioonide summat, kus kõiki on väljendatud moolides ja korrigeeritud suhtelise potentsuse suhtes, nimetatakse abrotsitiniibi aktiivseks komponendiks.

Koostoimeuuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid abrotsitiniibi ega BCRP ja OAT3 (nt rosuvastatiin), MATE1/2K (nt metformiin), CYP3A4 (nt midasolaam) ja CYP2B6 (nt efavirens) substraatide vahel.

Eritumine

Abrotsitiniibi eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi. Abrotsitiniib eritub peamiselt metaboolsete kliirensimehhanismidega; alla 1% annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Abrotsitiniibi metaboliidid M1, M2 ja M4 erituvad peamiselt uriiniga ja need on OAT3 transpordi substraadid.

Patsientide erirühmad

Kehakaal, sugu, genotüüp, rass ja vanus

Kehakaal, sugu, CYP2C19/2C9 genotüüp, rass ega vanus ei avaldanud kliiniliselt tähenduslikku toimet abrotsitiniibi ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

Noorukid ($\geq 12 \dots < 18$ -aastased)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei olnud abrotsitiniibi keskmine ekspositsioon püsikontsentratsiooni tingimustes noorukitel ja täiskasvanutel (tüüpiliste kehakaalude puhul) kliiniliselt olulisel määral erinev.

Lapsed (< 12 -aastased)

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Abrotsitiniibi farmakokineetika lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse uuringus suurenes aktiivse komponendi AUC_{inf} raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min) patsientidel ja mõõduka neerukahjustusega (eGFR $30 \dots < 60$ ml/min) patsientidel vastavalt ligikaudu 191% ja 110% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR ≥ 90 ml/min) patsientidega (vt lõik 4.2). Abrotsitiniibi farmakokineetika ei ole kerge neerukahjustusega patsientidel kindlaks tehtud, kuid teistes rühmades täheldatud tulemuste põhjal võib kerge neerukahjustusega (eGFR $60 \dots < 90$ ml/min) patsientidel eeldada aktiivse komponendi ekspositsiooni suurenemist kuni 70%. Kuni 70%-line suurenemine ei ole kliiniliselt oluline, kuna II ja III faasi kliinilistes uuringutes oli abrotsitiniibi efektiivsus ja ohutus atoopilise dermatiidi ja kerge neerukahjustusega patsientidel ($n = 756$) ja üldpopulatsioonis sarnane. eGFR-i hinnati igal patsiendil valemiga „dieedi modifitseerimine neeruhaiguse korral“ (*modification of diet in renal disease, MDRD*).

Abrotsitiniibi ei ole uuritud neeruasendusravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt lõik 4.2). III faasi kliinilistes uuringutes ei hinnatud abrotsitiniibi atoopilise dermatiidiga patsientidel, kellel oli kreatiniini kliirens uuringu alguses alla 40 ml/min.

Maksakahjustus

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega täheldati kerge (Childi-Pugh' A staadium) ja mõõduka (Childi-Pugh' B staadium) maksakahjustusega patsientidel aktiivse komponendi AUC_{inf} -i vastavalt ligikaudu 4% vähenemist ja 15% suurenemist. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised ja kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2). Kliinilistes uuringutes ei hinnatud abrotsitiniibi raske (Childi-Pugh' C staadium) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3) ega patsientidel, kellel näitas sõeltestimine aktiivset B- või C-hepatiiti (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldtoksilisus

Mittekliinilistes uuringutes täheldati lümfotsüütide arvu vähenemist ning immuun- ja hemapoeetiliste süsteemide organite/kudede suuruse ja/või lümfoidrakkude tsellulaarsuse vähenemist, mida seostati abrotsitiniibi farmakoloogiliste omadustega (JAK-i inhibeerimisega).

Abrotsitiniibi kuni üks kuu kestnud toksilisuse uuringutes rottidel, kelle vanus oli võrreldav inimeste noorukieaga ≥ 12 aastat, täheldati mikroskoopilist luudüstroofia leidu, mida peeti mööduvaks ja pöörduvaks. Ekspositsiooni piirväärtused, mille puhul ühtegi luuleidu ei täheldatud, olid 5,7...6,1 korda suuremad kui AUC inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul. Kuuekuulises toksilisuse uuringus rottidel (AUC oli kuni 25 korda suurem kui inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul) ega üheski toksilisuse uuringus Jaava makaakidel (võrreldav

inimvanusega ≥ 8 aastat; AUC oli kuni 30 korda suurem kui inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul) ei täheldatud ühegi annuse puhul ühtegi luuleidu.

Genotoksilisus

Abrotsitiniib ei olnud mutageensuse uuringutes bakteritel (Amesi test) mutageenne. Rottide *in vivo* luuüdi mikrotoomade uuringute tulemuste põhjal ei olnud abrotsitiniib aneugeenne ega klastogeenne.

Kartsinogeensus

Kuu kuu vanuste Tg.rasH2 hiirte emas- ega isasloomadel ei täheldatud tõendeid tumorigeensuse kohta vastavalt abrotsitiniibi annuste kuni 75 mg/kg ööpäevas ja 60 mg/kg ööpäevas suukaudsel manustamisel. Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus täheldati emastel rottidel väikseima uuritud annuse korral healoomulise tümoomi sagedamat esinemist. Seetõttu määrati emastel rottidel väikseimaks kõrvaltoimeid esilekutsuvaks ekspositsiooniks (*lowest observed adverse effect level*, LOAEL) 0,6-kordne AUC inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul. Isasrottidel oli täheldatava kahjuliku toimeta ekspositsioon (*no observable adverse effect level*, NOAEL) 13-kordne AUC inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul. Healoomulise tümoomi tekke olulisus ei ole inimeste puhul teada.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Abrotsitiniib ei avaldanud toimet isasloomade fertiilsusele ega spermatogeneesile. Abrotsitiniibi manustamine avaldas toimet emasloomade fertiilsusele (väiksem fertiilsusindeks, väiksem kollaskehade arv, vähem implantatsioonikohti ja implantatsioonijärgne tiinuse katkemine), kuid toimeid fertiilsusele ei täheldatud ekspositsioonide korral, mis olid 1,9 korda suuremad kui AUC inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul. Need toimed pöördusid 1 kuu pärast ravi lõpetamist.

Embrüofetaalse arengu uuringutes rottidel või küülikutel loote väärarendeid ei täheldatud. Embrüofetaalse arengu uuringutes tiinetel küülikutel täheldati toimet embrüofetaalsele elulemusele väikseima uuritud annuse korral – ekspositsioon oli 0,14-kordne seondumata ravimi AUC inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul. Järglastel täheldati tagajäsemel luustumata varba- ja põialuid ning toimeid esijäsemete varbalülidele, kusjuures toimeid esijäsemete varbalülidele täheldati ekspositsioonide korral, mis võrdusid 0,14-kordse seondumata ravimi AUC-ga inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul.

Embrüofetaalse arengu uuringutes tiinetel rottidel täheldati küll embrüofetaalse suremuse suurenemist, kuid seda ei täheldatud ekspositsioonide korral, mis võrdusid 10-kordse AUC-ga inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul. Loodetel täheldati skeleti arenguhäireid (lühikesed 13. roided, väiksemad ventraalsed jätked, paksenenud roided ja luustumata põialuud), kuid neid ei täheldatud ekspositsioonide korral, mis võrdusid 2,3-kordse AUC-ga inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus tiinetel rottidel esines emasloomadel pikenenud poegimisajaga düstookiat, järglaste kehakaal oli väiksem ja sünnijärgne elulemus lühem. Emasloomadel ega järglastel ei täheldatud toksilisust emasloomale ega arengutoksilisust ekspositsioonide korral, mis võrdusid 2,3-kordse AUC-ga inimestel maksimaalse soovitatava 200 mg annuse puhul.

Abrotsitiniibi manustamisel noortele rottidele alates 10. sünnijärgsest päevast (vanus võrreldav 3 kuu vanuse lapsega) täheldati mikroskoopilisi ja makroskoopilisi luukahjustusi, sh käppade malrotatsioon, luumurrud ja/või reieluupea väärarendid. Abrotsitiniibi manustamist noortele rottidele alates 21. sünnijärgsest päevast ja hiljem (vanus võrreldav 2-aastase ja vanema lapsega) ei seostatud mikroskoopiliste ega makroskoopiliste luukahjustustega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341ii)
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Makrogool (E1521)
Triatsetiin (E1518)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Cibinqo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüpropüleenkorgiga, suure tihedusega polüetüleenist (*high-density polyethylene*, HDPE) pudel, mis sisaldab 14 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumfooliumist kattega, polüvinülideenkloriidist (*polyvinylidene chloride*, PVDC) blister, mis sisaldab 7 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks pakk sisaldab 14, 28 või 91 õhukese polümeerikattega tabletti.

Cibinqo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüpropüleenkorgiga, HDPE-pudel, mis sisaldab 14 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumfooliumist kattega, PVDC-blister, mis sisaldab 7 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks pakk sisaldab 14, 28 või 91 õhukese polümeerikattega tabletti.

Cibinqo 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüpropüleenkorgiga, HDPE-pudel, mis sisaldab 14 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumfooliumist kattega, PVDC-blister, mis sisaldab 7 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks pakk sisaldab 14, 28 või 91 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Cibinço 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Cibinço 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Cibinço 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. detsember 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne abrotsitiniibi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva ametiga kooskõlastama õppeprogrammi sisu ja vormi, sh teabe edastamise kanalid, levitusviisid ja programmi mis tahes teised aspektid.

Õppeprogrammi eesmärk on suurendada teadlikkust ravimi ohutusprobleemidest, sh infektsioonidest (sh võõtohatis ja tõsised ning oportunistlikud infektsioonid); venoosset trombembooliast (VTE); pahaloomulistest kasvajatest; rasketest kardiovaskulaarsetest tüsistustest ja emakasisesest ekspositsioonist tingitud embrüofetaalsest toksilisusest.

Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus abrotsitiniibi turustatakse, jagatakse kõigile ravimit määrata ja väljastada võivatele tervishoiutöötajatele ning eeldatavasti abrotsitiniibi kasutavatele patsientidele/hooldajatele järgmised õppematerjalid ja nimetatud isikutele tagatakse juurdepääs neile mõeldud õppematerjalidele.

Arsti õppematerjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Pakendi infoleht
- Juhend tervishoiutöötajale
- Patsiendikaart

Juhend tervishoiutöötajale peab sisaldama järgmisi põhipunkte

- Peab sisaldama lõiku abrotsitiniibi kohta, milles kirjeldatakse näidustusi ja annustamist.
- Selgitus, kuidas peaks tervishoiutöötaja teavitama patsienti patsiendikaardi olulisusest.
- Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel
 - Selgitus, kuidas neid patsiente riskide eest kaitsta ja 100 mg annuse kasutamise kohta.
- *Infektsioonid (sh võõtohatis ja tõsised ning oportunistlikud infektsioonid)*
 - Selgitus, et Cibinqot ei tohi kasutada aktiivse tõsise süsteemse infektsiooniga patsientidel.
 - Selgitus infektsiooniriski kohta ravi ajal Cibinqoga.
 - Täpne teave selle kohta, kuidas vähendada infektsiooniriski spetsiifiliste kliiniliste meetmetega (milliseid laboratoorseid näitajaid tuleb ravi alustamiseks Cibinqoga kontrollida, sõeltestimine TB suhtes, sõeltestimine B- ja C-hepatiidi suhtes, patsientide immuniseerimine kohalike juhiste kohaselt ja ravi ajutine katkestamine Cibinqoga kuni infektsiooni taandumiseni, juhul kui infektsioon ei allu tavaravile).
 - Selgitus, et vahetult enne ravi alustamist Cibinqoga ja ravi ajal tuleb vältida vaksineerimist nõrgestatud elusvaktsiinidega ning näited nõrgestatud elusvaktsiinide kohta.
 - Selgitus, et enne abrotsitiniibi määramist on soovitatav kaaluda infektsioonide riskitegurite olemasolu, sh kõrge vanus ja diabeedi esinemine.
- *VTE*
 - Selgitus VTE tekkeriski kohta ravi ajal Cibinqoga.
 - Näited riskitegurite kohta, mis võivad patsiendil suurendada VTE tekkeriski, ja millistel patsientidel tuleb abrotsitiniibi kasutada ettevaatusega.
 - Selgitus, et patsiente tuleb perioodiliselt uuesti hinnata VTE riski muutumise suhtes.
 - Selgitus tegutsemise kohta, kui ilmnevad VTE kliinilised nähud, sh vajadus patsienti kohe hinnata ja vajadus kohe katkestada ravi Cibinqoga.
- *Pahaloomulised kasvaja*
 - Selgitus, et pahaloomuliste kasvajate suure tekkeriskiga patsientidel tohib abrotsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole, ning tuua näited nende patsientide kohta, kellel võib tekkerisk olla suur.
 - Meeldetuletus, et patsientidel on vaja perioodiliselt nahka kontrollida.
- *Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused*
 - Selgitus, et patsientidel, kellel on suur raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk, tohib abrotsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole, ning tuua näited nende patsientide kohta, kellel võib tekkerisk olla suur.
 - Selgitus, et lipiidide sisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist, pärast 4 ravinädalat ja seejärel ravijuhiste kohaselt. Lipiidide sisaldust tuleb kontrolli all hoida kliiniliste ravijuhiste kohaselt.
- *Embrüofetaalne toksilisus emakasisese ekspositsiooni tagajärjel*
 - Selgitus, et Cibinqo kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.
 - Täpne selgitus, kuidas vähendada fertiilses eas naistel raseduse ajal ekspositsiooniriski. Cibinqo on vastunäidustatud raseduse ajal. Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii ravi ajal kui ka 1 kuu pärast Cibinqo suukaudse manustamise lõpetamist. Patsientidele tuleb soovitada kohe teavitada oma tervishoiutöötajat, kui nad arvavad end olevat rase või kui rasedus on kinnitatud.

Patsiendi teabematerjal peab sisaldama:

- Pakendi infoleht
- Patsiendikaart

- **Patsiendikaart** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid
 - Cibiņqo määranud arsti kontaktandmed.
 - Selgitus, et patsient peab patsiendikaarti endaga alati kaasas kandma ja näitama seda temaga tegelevale tervishoiutöötajale (st tervishoiutöötajatele, kes ei ole Cibiņqot määranud; erakorralise meditsiini osakonna tervishoiutöötajatele jne).
 - Cibiņqo ravimikirjeldus (st mis ravim see on ja milleks seda kasutatakse).
 - Infektsioonide tekkerisk:
 - infektsioonide nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsiendid peavad teadlikud olema, et nad teaksid tervishoiutöötaja poole pöörduda;
 - selgitus patsiendile ja tervishoiutöötajatele elusvaktsiinidega vaksineerimisega seotud riskide kohta vahetult enne ravi alustamist Cibiņqoga ja ravi ajal ning näited elusvaktsiinidest.
 - Trombide (verehüüvete) tekkerisk veenides või kopsudes:
 - veenidesse (süvaveeni tromboos) või kopsudesse (kopsuarteri trombemboolia) tekkivate trombide nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsiendid peavad teadlikud olema, et nad teaksid kohe tervishoiutöötaja poole pöörduda.
 - Südamehaiguse tekkerisk:
 - südamehaiguse selliste nähtude/sümptomite kirjeldus, mida patsient peab teadma, et nad teaksid oma tervishoiutöötaja poole pöörduda.
 - Meeldetuletus vähiriski kohta. Nahavähi tekkeriski silmas pidades meeldetuletus teatada oma arstile, kui nad märkavad oma nahal uusi moodustisi.
 - Nende spetsiifiliste riskide kirjeldus, millest patsient ja temaga tegelev tervishoiutöötaja peavad teadlikud olema, sh:
 - vajadus jälgida laboratoorseid näitajaid, sh kolesteroolisisaldust;
 - meeldetuletused kasutada rasestumisvastaseid vahendeid, et Cibiņqo on vastunäidustatud raseduse ajal ning teavitada tervishoiutöötajat, kui patsient ravi ajal Cibiņqoga rasestub.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP JA PUDELI SILT – 50 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cibinço 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abrocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg abrotsitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati (lisateave vt infoleht).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Blistrite karp

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

91 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel

14 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Mitte poolitada, purustada ega närida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID**Blistrite karp**

EU/1/21/1593/003 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/21/1593/004 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/21/1593/005 91 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel

EU/1/21/1593/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/21/1593/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cibinqo 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID – 50 MG TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cibinqo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abrocitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP JA PUDELI SILT – 100 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cibinqo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abrocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg abrotsitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati (lisateave vt infoleht).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Blistrite karp

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

91 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel

14 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Mitte poolitada, purustada ega närida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID**Blistrite karp**

EU/1/21/1593/008 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/21/1593/009 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/21/1593/010 91 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel

EU/1/21/1593/006 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/21/1593/007 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cibinqo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID – 100 MG TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cibinço 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abrocitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP JA PUDELI SILT – 200 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cibinço 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abrocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg abrotsitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati (lisateave vt infoleht).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Blistrite karp

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

91 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel

14 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Mitte poolitada, purustada ega närida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Blistrite karp
EU/1/21/1593/013 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1593/014 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1593/015 91 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel
EU/1/21/1593/011 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1593/012 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cibinqo 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID – 200 MG TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cibinço 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abrocitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cibinqo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cibinqo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cibinqo 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abrotsitiniib (*Abrocitinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks infolehele annab arst teile patsiendikaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida on vaja teada. Kandke patsiendikaarti endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cibinqo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cibinqo võtmist
3. Kuidas Cibinqot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cibinqot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cibinqo ja milleks seda kasutatakse

Cibinqo sisaldab toimeainet abrotsitiniibi. See kuulub Januse kinaasi inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma, mis aitavad vähendada põletikku. Ravimi toimel väheneb organismis Januse kinaasiks nimetatava ja põletikuprotsessis osaleva ensüümi aktiivsus.

Cibinqot kasutatakse täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (mida nimetatakse ka atoopiliseks ekseemiks) raviks. Vähendades Januse kinaasi ensüümide aktiivsust, vähendab Cibinqo naha sügelust ja põletikku. Selle tulemusena võivad omakorda väheneda unehäired ja teised atoopilise ekseemi tagajärjed, nt ärevus või depressioon, ja paraneb üldine elukvaliteet.

2. Mida on vaja teada enne Cibinqo võtmist

Cibinqot ei tohi võtta

- kui olete abrotsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tõsine nakkus, sh tuberkuloos;
- kui teil on rasked maksprobleemid;
- kui olete rase või toidate last rinnaga (vt lõik „Rasedus, rasestumisvastased vahendid, imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne ravi alustamist Cibinqoga ja ravi ajal nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on nakkus (infektsioon) või teil esinevad sageli nakkused. Teatage oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu palavik, haavad, tavalisest suurem väsimus või probleemid hammastega, sest kõik need võivad olla nakkuse nähud. Cibinqo võib vähendada teie organismi võimet võidelda nakkustega ja süvendada olemasolevat nakkust või suurendada uue nakkuse tekkimise tõenäosust. Kui teil on diabeet või olete 65-aastane või vanem, võib nakkuse tekkimise võimalus olla suurem;
- teil on või on olnud tuberkuloos või olete olnud tuberkuloosiga isiku lähikontaktne. Enne ravi alustamist Cibinqoga teeb arst teile tuberkuloosianalüüsi ja võib ravi ajal teha kordusanalüüsi;
- teil on kunagi olnud vöötohatis, sest Cibinqo võib põhjustada selle tagasitulekut. Teatage oma arstile, kui teil tekib valulik villiline nahalööve, kuna see võib olla vöötohatise näht;
- teil on kunagi olnud B- või C-hepatiit;
- teid on hiljuti vaktsineeritud või kavatsete lasta ennast vaktsineerida (immuniseerida), sest ravi ajal Cibinqoga ei ole soovitatav teatud vaktsiine (elusvaktsiine) kasutada;
- teil on varem olnud verehüübed jalaveenides (süvaveeni tromboos) või kopsudes (kopsuarteri trombemboolia) või on suurenenud nende tekkeoht (nt kui teil on hiljuti olnud suur kirurgiline operatsioon või kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid / hormoonasendusravi, kui teil või mõnel lähisugulasel on avastatud hüübimishäire). Arst arutab teiega, kas Cibinqo sobib teie ravimiseks. Teatage oma arstile, kui teil tekib äkki hingeldus, valu rindkeres või selja ülaosas, jala või käe turse, valu või hellus jalas või jala või käe punetus või värvuse muutus, sest need võivad olla veenidesse tekkinud verehüüvete (trombide) nähud;
- teil on või on varem olnud probleeme südamega, sest siis arst arutab teiega, kas Cibinqo sobib teie ravimiseks;
- teil on või on varem olnud vähkkasvaja, te suitsetate või olete varem suitsetanud, sest siis arst arutab teiega, kas Cibinqo sobib teie ravimiseks;
- Cibinqot võtvatel patsientidel on täheldatud mittermelanoomset nahavähki. Arst võib soovitada teil Cibinqo võtmise ajal regulaarselt nahka kontrollida. Uute nahakahjustuste tekkimise korral ravi ajal või pärast selle lõppu või kui olemasolevate kahjustuste välimus muutub, teatage sellest oma arstile.

Täiendavad laboratoorsed analüüsid

Enne ravi alustamist Cibinqoga ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüsi ja võib vajadusel ravi kohandada.

Lapsed

See ravim ei ole heaks kiidetud kasutamiseks alla 12 aasta vanustel lastel, sest Cibinqo ohutus ja kasulikkus ei ole veel tõestatud.

Muud ravimid ja Cibinqo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti teatage enne Cibinqo võtmist oma arstile või apteekrile, kui võtate mis tahes ravimeid, millega ravitakse:

- seennakkusi (nt flukonasool), depressiooni (nt fluoksetiin või fluvoksamiin), insulti (nt tiklopidiin), sest need võivad Cibinqo kõrvaltoimeid suurendada;
- maohappe tagasivoolu (nt antatsiidid, famotidiin või omeprasool), sest need võivad vähendada Cibinqo sisaldust veres;
- depressiooni (nt tsitalopraam, klobasaam või esitsitalopraam), sest Cibinqo võib suurendada nende toimeid;
- I tüüpi neurofibromatoosi (nt selumetiniib), sest Cibinqo võib suurendada selle toimet;
- südamepuudulikkust (nt digoksiin) või insulti (nt dabigatraan), sest Cibinqo võib suurendada nende toimeid;
- krambihoogusid (nt S-mefenütoiin), sest Cibinqo võib suurendada selle toimet;
- insulti (nt klopidogreel), sest Cibinqo võib vähendada selle toimet;

- astmat, reumatoidartriiti või atoopilist dermatiiti (nt sihitud bioloogiline ravi antikehadega; ravimid, mis reguleerivad organismi immuunvastust, nt tsüklosporiin; teised Januse kinaasi inhibiitorid, nt baritsitiniib, upadatsitiniib), sest need võivad suurendada kõrvaltoimete tekkeohtu.

Arst võib paluda Cibinqo kasutamist vältida või selle manustamise lõpetada, kui te võtate ravimeid, millega ravitakse:

- tuberkuloosi (nt rifampitsiin), krampe või krambihooge (nt fenütoin), eesnäärmevähki (nt apalutamiid, ensalutamiid) või HIV-nakkust (nt efavirens), seest need võivad vähendada Cibinqo toimet.

Kui mõni eespool nimetatutest kehtib teie kohta või kui te ei ole kindel, pidage enne Cibinqo võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastased vahendid naistel

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal Cibinqoga ja vähemalt üks kuu pärast viimase raviannuse võtmist kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Arst võib anda teile nõu sobivate rasestumisvastaste vahendite kohta.

Rasedus

Cibinqot ei tohi kasutada, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, sest see ravim võib loodet kahjustada. Teatage kohe oma arstile, kui olete ravi ajal rasestunud või arvate end olevat rasestunud.

Imetamine

Cibinqot ei tohi kasutada imetamise ajal, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima ja kahjustab loodet. Peate koos arstiga otsustama, kas jätkate rinnaga toitmist või selle ravimi kasutamist.

Viljakus

Rasestumisvõimelistel naistel võib Cibinqo põhjustada viljakuse ajutist vähenemist. See toime pöördub pärast ravi lõpetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cibinqo ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Cibinqo sisaldab laktoosmonohüdraati ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurenenud nakkuste, südameinfarkti ja teatud tüüpi vähkkasvajate tekkeoht. Arst võib otsustada, et Cibinqoga ravi ei sobi teile.

3. Kuidas Cibinqot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Cibinqo tabletti võetakse suu kaudu. Seda võib kasutada ainsa ravimina või koos teiste nahale kantavate ekseemivastaste ravimitega.

Soovitatav algannus täiskasvanutele ja noorukitele (vanuses 12...17 aastat) kehakaaluga vähemalt 59 kg on 100 mg või 200 mg üks kord ööpäevas, nagu arst määrab. Olenevalt sellest, kui hästi ravim toimib, võib arst teie annust suurendada või vähendada.

Mõned patsiendid vajavad väiksemat algannust ja arst võib määrata teile 100 mg üks kord ööpäevas kui:

- te olete 65-aastane või vanem,
- teil on varem olnud või on praegu teatud meditsiinilisi seisundeid,
- te olete nooruk (vanuses 12...17 aastat) kehakaaluga 25...58 kg.

Kui teil on mõõdukad kuni rasked neeruprobleemid või kui teile on määratud teatud teised ravimid, võib algannus olla 50 mg või 100 mg üks kord ööpäevas. Teile määratud algannus põhineb teie vajadustel ja haiguslool või haigusseisundil, mistõttu peate ravimit võtma täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Pärast ravi alustamist võib arst teie annust kohandada olenevalt sellest, kui hästi ravim toimib ja millised kõrvaltoimed teil tekivad. Kui ravim toimib hästi, võidakse annust vähendada. Ravi võidakse ka ajutiselt või alatiseks lõpetada, kui vereanalüüside põhjal on vere valgeliblede või vereliistakute arv väike.

Kui te olete võtnud Cibinqot 24 nädalat ja teie seisund ei ole paranenud, võib arst otsustada ravi alatiseks lõpetada.

Tablett tuleb alla neelata tervena koos veega. Tabletti ei tohi enne neelamist poolitada, purustada ega närida, sest see võib muuta organismi jõudva ravimi kogust.

Tableti võib võtta koos toiduga või ilma. Kui teil tekib ravimi võtmisel iiveldus, võib olla abi tableti võtmisest koos toiduga. Ravimi võtmise lihtsamaks meelepidamiseks on soovitatav seda võtta iga päev samal kellaajal.

Kui te võtate Cibinqot rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Cibinqot rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga. Teil võivad tekkida mõned lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimed.

Kui te unustate Cibinqot võtta

- Kui annus jääb vahele, võtke see niipea, kui teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on alla 12 tunni.
- Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud alla 12 tunni, siis jätke vahelejäänud annus võtmata ning võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Cibinqo võtmise

Cibinqo võtmist ei tohi lõpetada ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad järgmiste haigusseisundite nähud:

- võõtohatis, valulik nahalööve villide ja palavikuga

- verehüübed kopsudes, jalgades või vaagnas, mille sümptomid on nt valulik ja turses jalg, valu rindkeres või hingeldus

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st)

- iiveldus

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- külmavillid ja muud tüüpi lihtherpese nakkused
- oksendamine
- kõhuvalu
- peavalu
- pearinglus
- akne
- kreatiini fosfokinaasiks nimetatava ensüümi aktiivsuse suurenemine, mida näitab vereanalüüs

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- kopsupõletik
- vereliistakute vähesus, mida näitab vereanalüüs
- vere valgeliblede vähesus, mida näitab vereanalüüs
- vere suur rasvasisaldus (kolesteroolisisaldus), mida näitab vereanalüüs (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cibinqot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blisterpakendi fooliumil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cibinqo sisaldab

- Toimeaine on abrotsitiniib.
Üks 50 mg tablett sisaldab 50 mg abrotsitiniibi.
Üks 100 mg tablett sisaldab 100 mg abrotsitiniibi.
Üks 200 mg tablett sisaldab 200 mg abrotsitiniibi.
- Teised koostisosad on
Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E460i), veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341ii), naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat (E470b).
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, makrogool (E1521), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172) (vt lõik 2 „Cibinqo sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kuidas Cibinqo välja näeb ja pakendi sisu

Cibinqo 50 mg tabletid on roosad, ligikaudu 11 mm pikad ja 5 mm läbimõõduga ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on tekst „PFE“ ja teisel küljel „ABR 50“.

Cibinqo 100 mg tabletid on roosad, ligikaudu 9 mm läbimõõduga ümmargused tabletid, mille ühel küljel on „PFE“ ja teisel küljel „ABR 100“.

Cibinqo 200 mg tabletid on roosad, ligikaudu 18 mm pikad ja 8 mm läbimõõduga ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on tekst „PFE“ ja teisel küljel „ABR 200“.

50 mg, 100 mg ja 200 mg tablette müüakse alumiiniumfooliumist kattega polüvinülideenkloriidist (*polyvinylidene chloride*, PVDC) blistrites ja polüpropüleenkorgiga suure tihedusega polüetüleenist (*high-density polyethylene*, HDPE) pudelites. Ühes blistrite pakis on 14, 28 või 91 õhukese polümeerikattega tabletti. Ühes pudelis on 14 või 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügihoa hoidja

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

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügihoa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.