

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки
Cibinqo 100 mg филмирани таблетки
Cibinqo 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg аброцитиниб (abrocitinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,37 mg лактоза монохидрат.

Cibinqo 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg аброцитиниб (abrocitinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,73 mg лактоза монохидрат.

Cibinqo 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg аброцитиниб (abrocitinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 5,46 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки

Розови, овални таблетки с дължина приблизително 11 mm и ширина 5 mm, с вдлъбнато релефно означение „PFE“ от едната страна и „ABR 50“ от другата.

Cibinqo 100 mg филмирани таблетки

Розови, кръгли таблетки с диаметър приблизително 9 mm, с вдлъбнато релефно означение „PFE“ от едната страна и „ABR 100“ от другата.

Cibinqo 200 mg филмирани таблетки

Розови, овални таблетки с дължина приблизително 18 mm и ширина 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „PFE“ от едната страна и „ABR 200“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cibinqo е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, които са кандидати за системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от медицински специалисти с опит в диагностиката и лечението на атопичен дерматит.

Дозировка

Препоръчителната начална доза е 100 mg или 200 mg веднъж дневно въз основа на индивидуалните характеристики на пациента:

- Начална доза 100 mg веднъж дневно се препоръчва при пациенти с по-висок риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), големи нежелани сърдечносъдови събития (МАСЕ) и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4). Ако при пациента не се получи задоволителен отговор към 100 mg веднъж дневно, дозата може да се повиши до 200 mg веднъж дневно.
- Доза 200 mg веднъж дневно може да е подходяща при пациенти, които не са с по-висок риск за ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване, при пациенти с висок болестен товар или при пациенти с незадоволителен отговор към 100 mg веднъж дневно. При овладяване на заболяването дозата трябва да бъде понижена до 100 mg веднъж дневно. Ако контролът върху заболяването не се поддържа след понижаване на дозата, може да се обмисли повторно лечение с 200 mg веднъж дневно. При юноши (на възраст от 12 до 17 години) с тегло от 25 kg до < 59 kg се препоръчва начална доза 100 mg веднъж дневно. Ако при пациента не се получи задоволителен отговор към 100 mg веднъж дневно, дозата може да се повиши до 200 mg веднъж дневно. При юноши с тегло най-малко 59 kg може да е подходяща начална доза 100 mg или 200 mg веднъж дневно.

Трябва да се обмисли най-ниската ефективна поддържаща доза.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти без данни за терапевтична полза след 24 седмици.

Cibinqo може да се използва със или без локална медикаментозна терапия за атопичен дерматит.

Таблица 1. Указания за лабораторни изследвания и проследяване

Лабораторни изследвания	Указания за проследяване	Действие
Пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцитите, абсолютен брой на лимфоцитите (ALC), абсолютен брой на неутрофилите (ANC) и хемоглобин (Hb)	Преди започване на лечението, 4 седмици след започване и след това в съответствие с рутинните грижи за пациента.	Тромбоцити: Лечението трябва да се прекрати, ако броят на тромбоцитите е $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ALC: Лечението трябва да се прекъсне, ако ALC е $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ и може да се възобнови, след като ALC се възстанови над тази стойност. Лечението трябва да се прекрати, ако бъде потвърдено.
		ANC: Лечението трябва да се прекъсне, ако ANC е $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ и може да се възобнови, след като ANC се възстанови над тази стойност.
		Hb: Лечението трябва да се прекъсне, ако Hb е $< 8 \text{ g/dl}$ и може да се възобнови, след като Hb се възстанови над тази стойност.
Липидни параметри	Преди започване на лечението, 4 седмици след започване и след това в зависимост от риска при пациента от сърдечносъдово заболяване и клиничното ръководство за хиперлипидемия.	Пациентите трябва да се проследяват в съответствие с клиничното ръководство за хиперлипидемия.

Започване на лечението

Лечението не трябва да се започва при пациенти с брой на тромбоцитите $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, абсолютен брой на неутрофилите (ANC) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ или стойност на хемоглобина $< 10 \text{ g/dl}$ (вж. точка 4.4).

Прекъсване на приема

Ако пациентът развие сериозна инфекция, сепсис или опортюнистична инфекция, трябва да се обмисли прекъсване на приема до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.4).

Възможно е да е необходимо прекъсване на приема за контролиране на лабораторните отклонения, както е описано в таблица 1.

Пропуснати дози

Ако бъде пропусната доза, пациентът трябва да бъде посъветван да приеме дозата възможно най-скоро, освен ако има по-малко от 12 часа преди следващата доза, в който случай пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. След това приемът трябва да се възобнови в редовното планирано време.

Взаимодействия

При пациентите, приемащи силни двойни инхибитори на CYP2C19 и умерени инхибитори на CYP2C9 или силни инхибитори на CYP2C19 (напр. флувоксамин, флуконазол, флуоксетин и тиклопидин), препоръчителната доза трябва да бъде намалена наполовина до 100 mg или 50 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Лечението не се препоръчва при съпътстваща терапия с умерени или силни индуктори на CYP2C19/CYP2C9 изоензимите (напр. рифампицин, апалутамид, ефавиренц, ензалутамид, фенитоин) (вж. точка 4.5).

При пациентите, приемащи средства, намаляващи стомашната киселинност (напр. антиациди, инхибитори на протонната помпа и H₂ рецепторни антагонисти), трябва да се обмисли използването на дневна доза аброцитиниб 200 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане, т.е. изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) от 60 до < 90 ml/min.

При пациентите с умерена степен (eGFR от 30 до < 60 ml/min) на бъбречно увреждане препоръчителната доза аброцитиниб трябва да бъде намалена наполовина до 100 mg или 50 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

При пациентите с тежка степен (eGFR < 30 ml/min) на бъбречно увреждане препоръчителната начална доза е 50 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е 100 mg (вж. точка 5.2).

Аброцитиниб не е проучен при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) на бъбречно заместващо лечение.

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека (Child Pugh A) или умерена (Child Pugh B) степен на чернодробно увреждане. Аброцитиниб е противопоказан при пациенти с тежка степен (Child Pugh C) на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

При пациенти на възраст 65 и повече години препоръчителната доза е 100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Cibirco при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Лекарственият продукт трябва да се приема перорално веднъж дневно със или без храна приблизително по същото време всеки ден.

При пациентите, които получат гадене, приемането на таблетките с храна може да облекчи гаденето.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като тези начини не са проучени в клинични изпитвания.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активни, сериозни системни инфекции, включително туберкулоза (ТБ) (вж. точка 4.4).
- Тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Аброцитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти:

- на възраст 65 и повече години;
- с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване).

Инфекции/сериозни инфекции

Получени са съобщения за сериозни инфекции при пациентите, приемащи аброцитиниб. Най-честите сериозни инфекции в клинични проучвания са херпес симплекс, херпес зостер и пневмония (вж. точка 4.8).

Тъй като честотата на инфекциите в популациите на пациенти в старческа възраст и пациентите с диабет като цяло е по-висока, трябва да се обръща особено внимание при лечение на пациентите в старческа възраст и пациентите с диабет. При пациентите на възраст 65 и повече години аброцитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 4.2).

Лечението не трябва да се започва при пациенти с активна, сериозна системна инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започване на аброцитиниб трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението при пациенти:

- с хронична или повтаряща се инфекция
- с експозиция на ТБ
- с анамнеза за тежка или опортюнистична инфекция
- живели или пътували в области с ендемична ТБ или ендемични микози, или
- с подлежащи заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за развитие на признаци и симптоми на инфекции по време на и след лечение с аброцитиниб. При пациент, който развие нова инфекция по време на лечението, трябва да се направи своевременно и пълно диагностично изследване и трябва да се започне подходящо антиминобно лечение. Пациентът трябва да се проследява внимателно и лечението трябва да се прекъсне временно, ако при пациента не се наблюдава отговор към стандартната терапия.

Туберкулоза

При клинични проучвания с аброцитиниб е наблюдавана туберкулоза. Трябва да се направи скрининг на пациентите за ТБ преди започване на лечение и трябва да се обмисли ежегоден скрининг при пациентите в райони с висока ендемичност на ТБ. Аброцитиниб не трябва да се прилага при пациенти с активна ТБ (вж. точка 4.3). При пациентите с новодиагностицирана латентна ТБ или нелекувана преди това латентна ТБ трябва да се започне превантивно лечение за латентна ТБ преди започване на лечение.

Вирусна реактивация

Получени са съобщения за вирусна реактивация, включително реактивация на херпес вирус (напр. херпес зостер, херпес симплекс), в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Честотата на инфекциите с херпес зостер е по-висока при пациентите, които са лекувани с 200 mg, на възраст 65 и повече години, с анамнеза за херпес зостер, с потвърден $ALC < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ преди събитието, както и при пациенти с тежък атопичен дерматит на изходното ниво (вж. точка 4.8). Ако пациентът развие херпес зостер, трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението до отзвучаване на епизода.

Преди започване на лечение и по време на лечение трябва да се извърши скрининг за вирусен хепатит в съответствие с клиничните ръководства. Пациентите с данни за активна инфекция с хепатит В или хепатит С (положителен резултат от PCR-тест за хепатит С) са изключени от клиничните проучвания (вж. точка 5.2). Пациентите с отрицателен резултат за хепатит В повърхностен антиген, положителен резултат за хепатит В ядрени антитела и с положителен резултат за хепатит В повърхностни антитела са изследвани за ДНК на вируса на хепатит В (HBV). Пациентите с HBV ДНК над долната граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLQ) са изключени. Пациентите с отрицателен резултат за HBV ДНК или резултат под LLQ могат да започнат лечение; при тези пациенти се извършва проследяване на HBV ДНК. Ако бъде открита HBV ДНК, трябва да се направи консултация с чернодробен специалист.

Ваксинация

Липсват данни за отговора към ваксини при пациенти, приемащи аброцитиниб. По време или непосредствено преди лечение трябва да се избягва използването на живи, атенюирани ваксини. Препоръчва се на пациентите да бъдат направени всички необходими имунизации, включително профилактични ваксинации срещу херпес зостер, в съответствие с текущите насоки за имунизации, преди започване на лечение с този лекарствен продукт.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Съобщава се за събития на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при пациенти, приемащи аброцитиниб (вж. точка 4.8).

В голямо, рандомизирано, контролирано с активно вещество, проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавана дозозависима повишена честота на ВТЕ, включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

По-висока честота на ВТЕ е наблюдавана при аброцитиниб 200 mg в сравнение с аброцитиниб 100 mg.

При пациенти с рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване (вж. също точка 4.4, „Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)“ и „Злокачествено заболяване“) аброцитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти с известни рискови фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, аброцитиниб трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, включват предишно събитие на ВТЕ, пациенти, подложени на голяма хирургична операция, обездвижване, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонозаместителна терапия, наследствено нарушение на коагулацията.

Трябва да се извършва периодична преоценка на пациентите по време на лечение с аброцитиниб с цел установяване на промени по отношение на риска за ВТЕ.

Своевременно оценявайте пациентите с признаци и симптоми на ВТЕ и прекратете аброцитиниб при пациентите с подозирана ВТЕ, независимо от дозата.

Риск от големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)

Наблюдавани са MACE при пациенти, приемащи аброцитиниб.

В голямо, рандомизирано, контролирано с активно вещество, проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне

един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавана повишена честота на големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE), дефинирани като сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда (ИМ) и нелетален инсулт при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

Затова при пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, както и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, аброцитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Злокачествено заболяване (с изключение на немеланомен рак на кожата [NMSC])

Съобщава се за лимфом и други злокачествени заболявания при пациенти, получаващи инхибитори на JAK, включително аброцитиниб.

В голямо, рандомизирано, контролирано с активно вещество, проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавана повишена честота на злокачествени заболявания, по-конкретно рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (NMSC), при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

По-висока честота на злокачествени заболявания (с изключение на немеланомен рак на кожата, NMSC) е наблюдавана при аброцитиниб 200 mg в сравнение с аброцитиниб 100 mg.

При пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, както и пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване), аброцитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Немеланомен рак на кожата

Съобщава се за НМРК при пациенти, получаващи аброцитиниб. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи при всички пациенти, особено при тези с повишен риск за рак на кожата.

Хематологични отклонения

Потвърдени стойности на $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ и брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^3/mm^3$ са наблюдавани при по-малко от 0,5% от пациентите в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Лечението с аброцитиниб не трябва да се започва при пациенти с брой на тромбоцитите $< 150 \times 10^3/mm^3$, $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$, $ANC < 1,2 \times 10^3/mm^3$ или стойност на хемоглобина $< 10 g/dl$ (вж. точка 4.2). Пълната кръвна картина трябва да се проследява 4 седмици след започване на лечение и след това в зависимост от рутинните грижи за пациента (вж. таблица 1).

Липиди

Зависими от дозата повишения на кръвните липидни параметри се съобщават при пациенти, лекувани с аброцитиниб, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). Липидните параметри трябва да се оценяват около 4 седмици след започване на лечение и след това в зависимост от риска при пациента за сърдечносъдово заболяване (вж. точка 1). Ефектът на тези повишения на липидни параметри върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност не е определен. Пациентите с отклонения на липидните параметри трябва да се проследят допълнително и да се лекуват в

съответствие с клиничните ръководства, поради известните сърдечносъдови рискове, свързани с хиперлипидемия.

Старческа възраст

Профилът на безопасност, наблюдаван при пациенти в старческа възраст, е сходен с този в популацията на възрастните, със следните изключения: по-голям дял от пациентите на възраст 65 и повече години са изключени от клиничните проучвания и при тях съществува по-голяма вероятност от сериозни нежелани реакции в сравнение с по-млади пациенти; при пациентите на възраст 65 и повече години съществува по-голяма вероятност да се наблюдават понижения в броя на тромбоцитите и ALC; честотата на херпес зостер при пациентите на възраст 65 и повече години е по-висока, отколкото при по-млади пациенти (вж. точка 4.8). Данните при пациентите на възраст над 75 години са ограничени.

Употреба при пациенти на възраст 65 и повече години

Като се вземе предвид повишеният риск от МАСЕ, злокачествени заболявания, сериозни инфекции и смърт по всякаква причина при пациенти на възраст 65 и повече години, както е наблюдавано в голямо, рандомизирано проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK), аброцитиниб трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Имуносупресивни заболявания или лекарствени продукти

Пациентите с имунодефицитни нарушения или с роднина по пряка линия с наследствен имуноен дефицит са изключени от клиничните проучвания и липсва информация при тези пациенти.

Комбинацията с биологични имуномодулатори, мощни имуносупресори, като циклоспорин или други инхибитори на Janus киназата (JAK), не е проучена. Тяхната съпътстваща употреба с аброцитиниб не се препоръчва, тъй като не може да се изключи риск от адитивна имуносупресия.

Помощни вещества

Лактоза монохидрат

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал други лекарства да повлияят фармакокинетиката на аброцитиниб

Аброцитиниб се метаболизира предимно чрез CYP2C19 и CYP2C9 изоензимите и в по-малка степен от CYP3A4 и CYP2B6 изоензимите, а неговите активни метаболити се екскретират чрез бъбреците и са субстрати на транспортера на органични аниони 3 (OAT3). Поради това експозициите на аброцитиниб и/или неговите активни метаболити могат да бъдат повлияни от лекарствени продукти, които инхибират или индуцират тези ензими и транспортера. Съответните корекции на дозата са посочени в точка 4.2.

Съпътстващо приложение със CYP2C19/CYP2C9 инхибитори

При съпътстващо приложение на 100 mg аброцитиниб с флувоксамин (силен CYP2C19 и умерен CYP3A инхибитор) или флуконазол (силен CYP2C19, умерен CYP2C9 и CYP3A инхибитор) степента на експозиция на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб (вж.

точка 5.2), се повишава съответно с 91% и 155% в сравнение със самостоятелно приложение (вж. точка 4.2).

Съпътстващо приложение със CYP2C19/CYP2C9 индуктори

Приложението на 200 mg аброцитиниб след многократни дози рифампицин, силен индуктор на CYP изоензимите, води до намаляване на експозицията на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб, с приблизително 56% (вж. точка 4.2).

Съпътстващо приложение с OAT3 инхибитори

Когато аброцитиниб 200 mg се прилага съпътстващо с пробенецид (OAT3 инхибитор), експозицията на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб, се повишава с приблизително 66%. Това не е клинично значимо и не е необходима корекция на дозата.

Съпътстващо приложение с продукти, които повишават стомашното рН

Когато аброцитиниб 200 mg се прилага съпътстващо с фамотидин 40 mg, H₂-рецепторен антагонист, експозицията на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб, се понижава съответно с приблизително 35%. Ефектът на повишаване на стомашното рН с антиациди или с инхибитори на протонната помпа (омепразол) върху фармакокинетиката на аброцитиниб не е проучен и може да е сходен с наблюдавания при фамотидин. При пациентите, лекувани съпътстващо с продукти, които повишават стомашното рН, трябва да се обмисли използването на по-високата доза 200 mg, тъй като тези продукти могат да намалят ефикасността на аброцитиниб.

Потенциал на аброцитиниб да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Не са наблюдавани клинично значими ефекти на аброцитиниб при проучвания за взаимодействия с перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел).

In vitro аброцитиниб е инхибитор на P гликопротеина (P-gp). Съпътстващото приложение на дабигатран етексилат (P-gp субстрат) с единична доза аброцитиниб 200 mg повишава AUC_{inf} и C_{max} на дабигатран със съответно приблизително 53% и 40% в сравнение със самостоятелно приложение. Трябва да се обръща особено внимание при съпътстващо приложение на аброцитиниб с дабигатран. Ефектът на аброцитиниб върху фармакокинетиката на други P-gp субстрати не е оценен. Трябва да се обръща особено внимание, тъй като нивата на P-gp субстрати с тесен терапевтичен индекс, като дигоксин, може да се повишат.

In vitro аброцитиниб е инхибитор на CYP2C19 изоензим. Съпътстващото приложение на аброцитиниб 200 mg веднъж дневно с омепразол 10 mg единична доза повишава AUC_{inf} и C_{max} на омепразол с приблизително съответно 189% и 134%, което показва, че аброцитиниб е умерен инхибитор на CYP2C19. Трябва да се обръща особено внимание при съпътстваща употреба на аброцитиниб с лекарства с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно чрез CYP2C19 (напр. S-мефенитоин и клопидогрел). Възможно е да е необходима корекция на дозата при други лекарства, които се метаболизират предимно чрез CYP2C19, в съответствие с тяхната продуктова информация (напр. циталопрам, клобазам, есциталопрам и селуметиниб).

Съпътстващото приложение на аброцитиниб 200 mg веднъж дневно с кофеин 100 mg единична доза повишава AUC_{inf} на кофеин с 40%, като липсва ефект върху C_{max}, което предполага, че аброцитиниб е слаб инхибитор на CYP1A2. Не може да бъде направена препоръка за обща корекция на дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 1 месец след последната доза Cibinqo. Трябва да се насърчава планиране и предотвратяване на бременност при жени с репродуктивен потенциал.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на аброцитиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Доказано е, че аброцитиниб причинява ембриофетална смъртност при бременни плъхове и зайци, скелетни вариации при фетусите на бременни плъхове и зайци и повлиява раждането и пери-/постнаталното развитие при плъхове (вж. точка 5.3). Cibinqo е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Липсват данни за наличието на аброцитиниб в кърмата, ефектите върху кърмачето или производството на кърма. Аброцитиниб се екскретира в млякото при плъхове в период на лактация. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата и Cibinqo е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Въз основа на находките при плъхове пероралното приложение на Cibinqo може да доведе до временно намаляване на фертилитета при жени с репродуктивен потенциал. Ефектите върху фертилитета при женски плъхове са обратими 1 месец след прекратяване на пероралното приложение на аброцитиниб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cibinqo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене (15,1%), главоболие (7,9%), акне (4,8%), херпес симплекс (4,2%), повишена креатинфосфокиназа в кръвта (3,8%), повръщане (3,5%), замаяност (3,4%) и болка в горната част на корема (2,2%). Най-честите сериозни нежелани реакции са инфекции (0,3%) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Общо 3 848 пациенти са лекувани с аброцитиниб в клинични проучвания при атопичен дерматит. Сред тях 3 050 пациенти (представляващи експозиция от 5 166 пациентогодини) са включени в анализа на безопасността. В интегрирания анализ на безопасността са включени 1 997 пациенти, получаващи постоянна доза аброцитиниб 200 mg и 1 053 пациенти, получаващи постоянна доза 100 mg, .2 013 пациенти са с най-малко 48 седмици експозиция. Интегрирани са пет плацебо-контролирани проучвания (703 пациенти на 100 mg веднъж дневно, 684 пациенти на 200 mg веднъж дневно и 438 пациенти на плацебо) за оценка на безопасността на аброцитиниб в сравнение с плацебо за период до 16 седмици.

В таблица 2 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания на атопичен дерматит, представени по системо-органен клас и по честота, с използване на

следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Херпес симплекс ^а Херпес зостер ^б	Пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения Лимфопения
Нарушения на метаболизма и храненето			Хиперлипидемия ^в
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност	
Съдови нарушения			Венозна тромбоемболия ^г
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Болка в горната част на корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне	
Изследвания		Повишена креатин фосфокиназа $> 5 \times \text{ULN}^{\text{д}}$	

а. Херпес симплекс включва орален херпес, офталмологичен херпес симплекс, генитален херпес и херпесен дерматит.

б. Херпес зостер включва офталмологичен херпес зостер.

в. Хиперлипидемия включва дислипидемия и хиперхолестеролемия.

г. Венозна тромбоемболия включва белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза.

д. Включва промени, открити по време на лабораторно проследяване (вижте текста по-долу).

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания до 16 седмици инфекции се съобщават при 27,4% от пациентите, лекувани с плацебо, и при 34,9% и 34,8% от пациентите, лекувани съответно с аброцитиниб 100 mg и 200 mg. Повечето инфекции са леки или умерени. Процентът на пациентите, съобщаващи нежелани реакции, свързани с инфекция, в групите с 200 mg и 100 mg в сравнение с плацебо са: херпес симплекс (4,2% и 2,8% спрямо 1,4%), херпес зостер (1,2% и 0,6% спрямо 0%), пневмония (0,1% и 0,1% спрямо 0%). Херпес симплекс е по-чест при пациентите с анамнеза за херпес симплекс или екзема херпетикум. Повечето случаи на херпес зостер включват единичен дерматом и не са сериозни. Повечето опортюнистични инфекции са случаи на херпес зостер (0,70 на 100 пациентогодини в групата с аброцитиниб 100 mg и 0,96 на 100 пациентогодини в групата с аброцитиниб 200 mg), като повечето са несериозни мултидерматомни кожни инфекции. Сред всички пациенти, лекувани в клинични проучвания с консистентни схеми на прилагане на аброцитиниб 100 mg или 200 mg, включително в дългосрочното продължение на проучването, честотата на херпес зостер при пациентите, лекувани с аброцитиниб 200 mg (4,36 на 100 пациентогодини), е по-висока, отколкото при пациентите, лекувани със 100 mg (2,61 на 100 пациентогодини). Честотата на херпес зостер също така е по-висока при пациентите на възраст 65 и повече години (HR 1,76), пациентите с анамнеза за херпес зостер (HR 3,41), пациентите с тежък atopичен дерматит на изходното ниво (HR 1,17), както и с потвърден $\text{ALC} < 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ преди събитието херпес зостер (HR 2,18) (вж. точка 4.4).

В плацебо-контролирани проучвания за период до 16 седмици честотата на сериозните инфекции е 1,81 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани с плацебо, 3,32 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани със 100 mg, и 1,12 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани с 200 mg. Сред всички пациенти, лекувани в клинични проучвания с

консistentни схеми на прилагане на аброцитиниб 100 mg или 200 mg, включително в дългосрочно продължение на проучването, честотата на сериозните инфекции е 2,20 на 100 пациентогодини при лекуваните със 100 mg и 2,46 на 100 пациентогодини при лекуваните с 200 mg. Най-често съобщаваните сериозни инфекции са херпес симплекс, херпес зостер и пневмония (вж. точка 4.4).

Венозна тромбоемболия

Сред пациентите, лекувани в клинични проучвания с consistentни схеми на прилагане на аброцитиниб 100 mg или 200 mg, включително в дългосрочното продължение на проучването, честотата на БЕ е 0,21 на 100 пациентогодини при 200 mg и 0,05 на 100 пациентогодини при 100 mg. Честотата на ДВТ е 0,06 на 100 пациентогодини в групата с 200 mg и 0,05 на 100 пациентогодини в групата със 100 mg (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения

В плацебо-контролирани проучвания за период до 16 седмици лечението се асоциира със свързано с дозата понижение на броя на тромбоцитите. Максимални ефекти върху тромбоцитите са наблюдавани в рамките на 4 седмици, след което броят на тромбоцитите се възстановява до изходното ниво, независимо от продължаващото лечение. Потвърден брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ се съобщава при 0,1% от пациентите с експозиция на 200 mg и при 0 пациенти, лекувани със 100 mg или плацебо. Сред всички пациенти, лекувани в клинични проучвания с consistentни схеми на прилагане на аброцитиниб 100 mg или 200 mg, включително в дългосрочното продължение на проучването, честотата на потвърден брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ е 0,15 на 100 пациентогодини при 200 mg и 0 на 100 пациентогодини при 100 mg, като повечето са наблюдавани на седмица 4. При пациентите на възраст 65 и повече години се наблюдава по-висока честота на брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (вж. точка 4.4).

Лимфопения

В плацебо-контролирани проучвания за период до 16 седмици потвърден $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с 200 mg, и при 0% от пациентите, лекувани със 100 mg или плацебо. И двата случая се наблюдават през първите 4 седмици от експозицията. Сред всички пациенти, лекувани в клинични проучвания с consistentни схеми на прилагане на аброцитиниб 100 mg или 200 mg, включително в дългосрочното продължение на проучването, честотата на потвърден $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ е 0,34 на 100 пациентогодини при 200 mg и 0 на 100 пациентогодини при 100 mg, като най-висока честота се наблюдава при пациентите на възраст 65 и повече години (вж. точка 4.4).

Повишения на липидите

В плацебо-контролирани проучвания за период до 16 седмици е наблюдавано свързано с дозата повишение на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол), общ холестерол и холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-холестерол) в сравнение с плацебо на седмица 4, които остават повишени при последната визита в периода на лечение. Няма значима промяна в съотношението LDL-холестерол/HDL-холестерол при пациентите, лекувани с аброцитиниб, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. Събития, свързани с хиперлипидемия, са наблюдавани при 0,4% от пациентите с експозиция на аброцитиниб 100 mg, при 0,6% от пациентите с експозиция на 200 mg и при 0% от пациентите с експозиция на плацебо (вж. точка 4.4).

Повишения на креатининфосфокиназата (СРК)

В плацебо-контролирани проучвания за период до 16 седмици значителни повишения на стойностите на СРК ($> 5 \times \text{ULN}$) се наблюдават съответно при 1,8% от пациентите, лекувани с плацебо, при 1,8% от пациентите, лекувани със 100 mg, и при 3,8% от пациентите, лекувани с 200 mg аброцитиниб. Повечето повишения са преходни и никое не води до прекратяване на лечението.

Гадене

В плацебо-контролирани проучвания до 16 седмици гадене се съобщава при 1,8% от пациентите, лекувани с плацебо, и при 6,3% и 15,1% от пациентите, лекувани съответно със 100 mg и 200 mg аброцитиниб. Прекратяване поради гадене се наблюдава при 0,4% от пациентите, лекувани с аброцитиниб. Сред пациентите с гадене, при 63,5% от тях появата на гадене е през първата седмица от лечението. Медианата на продължителността на гаденето е 15 дни. Повечето случаи са леки до умерени по тежест.

Педиатрична популация

Общо 635 юноши (на възраст от 12 до по-малко от 18 години) са включени в проучвания на аброцитиниб при атопичен дерматит, представляващи експозиция от 1 326,1 пациентогодини. Профилът на безопасност, наблюдаван при юноши в клинични проучвания на атопичен дерматит, е бил сходен с този в популацията на възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Sibinco е прилаган в клинични проучвания до единична перорална доза 800 mg и 400 mg дневно за 28 дни. Нежеланите реакции са сравними с тези, наблюдавани при по-ниски дози, и не са идентифицирани специфични прояви на токсичност. В случай на предозиране се препоръчва наблюдение на пациентите за признаци и симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8). Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Няма специфичен антидот при предозиране на този лекарствен продукт.

Фармакокинетичните данни при здрави възрастни доброволци, при дози до 800 mg, включително единична перорална доза 800 mg, сочат, че над 90% от приложената доза се очаква да се елиминира в рамките на 48 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични препарати, средства за дерматит, с изключение на кортикостероиди; АТС код: D11AH08

Механизъм на действие

Аброцитиниб е инхибитор на Janus киназа (JAK)1. JAK са вътреклетъчни ензими, които предават сигнали, произлизащи от взаимодействията на цитокиновите рецептори или рецепторите за растежния фактор на клетъчната мембрана, за повлияване на клетъчните процеси на хемопоеза и функцията на имунните клетки. JAK фосфорилират и активират трансдусерите на сигнали и активаторите на транскрипцията (Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT), които модулират вътреклетъчната активност, включително генната експресия. Инхибирането на JAK1 модулира сигналните пътища чрез предотвратяване на фосфорилирането и активирането на STAT.

При биохимични тестове аброцитиниб има по-висока селективност към JAK1, отколкото към другите 3 JAK изоформи, съответно JAK2 (28 пъти), JAK3 (> 340 пъти) и тирозинкиназа 2

(ТΥΚ2, 43 пъти). В клетъчна среда преференциално инхибира цитокин-индуцираното STAT фосфорилиране посредством сигнализиране чрез двойки, включващи JAK1, и запазва сигнализирането чрез двойки JAK2/JAK2 или JAK2/ТΥΚ2. Значимостта на селективното ензимно инхибиране на конкретни JAK ензими за клиничния ефект понастоящем не е известна.

Фармакодинамични ефекти

Клинични биомаркери

Лечението с аброцитиниб се свързва с дозозависимо понижаване на серумните биомаркери на възпалението при атопичен дерматит [интерлевкин-31 (IL-31), интерлевкин-22 (IL-22), брой на еозинофилите и тимус- и активационно-регулирани хемокини (TARC)], JAK1 сигнализирането [брой на клетките естествени убийци (natural killer, NK) и интерферон-гама-индуциран протеин 10 (IP-10)] или и двете [високочувствителен C-реактивен протеин (hsCRP)]. Тези промени са обратими след прекратяване на лечението.

Средният абсолютен брой на лимфоцитите се повишава до 2 седмици след започване на лечение с аброцитиниб и се възстановява до изходното ниво до месец 9 от лечението. При повечето пациенти ALC се запазва в рамките на референтния диапазон. Лечението с аброцитиниб се асоциира със свързано с дозата повишение на броя на В клетките и свързано с дозата понижаване на броя на NK-клетките. Клиничната значимост на тези промени на броя на В клетките и NK-клетките е неизвестна.

Електрофизиология на сърцето

Ефектът на аброцитиниб върху QTc интервала е изследван при участници, получили единична супратерапевтична доза аброцитиниб 600 mg в проучване за QT, контролирано с плацебо и положителна контрола. Наблюдаван е зависим от дозата ефект на удължаване на QTc на аброцитиниб; средната стойност (90% доверителен интервал) на удължаване на QTc интервала е 6,0 (4,52 - 7,49) msec, показващо липсата на клинично значим ефект на аброцитиниб върху QTc интервала при изследваната доза.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на аброцитиниб като монотерапия и в комбинация с основно локална медикаментозна терапия в продължение на 12-16 седмици са оценени при 1 616 пациенти в 3 основни, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 (MONO-1, MONO-2 и COMPARE). Освен това ефикасността и безопасността на аброцитиниб като монотерапия в продължение на 52 седмици (с опция за спасително лечение при пациенти с обостряния) са оценени при 1 233 пациенти в индукционно, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 с рандомизирано оттегляне (REGIMEN). Пациентите в тези 4 проучвания са на възраст 12 и повече години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, определен чрез скор от Глобална оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, IGA) ≥ 3 , скор от Индекс за площ на засягане и тежест на екзема (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 , засегнатата телесна повърхност (BSA) $\geq 10\%$ и Оценка на пика на пруритус по цифрова скала (Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PP-NRS) ≥ 4 на изходното ниво преди рандомизиране. Пациентите с предходен недостатъчен отговор или при които локално лечение не се препоръчва по медицински причини, или тези, които получават системна терапия, са подходящи за включване. Всички пациенти, които са завършили основните проучвания, са подходящи за включване в дългосрочното продължение на проучването EXTEND.

Изходни характеристики

В плацебо-контролираните проучвания (MONO-1, MONO-2, COMPARE) и проучването с открито индукционно лечение и рандомизирано оттегляне (REGIMEN) във всички групи на лечение от 41,4% до 51,1% от пациентите са жени, от 59,3% до 77,8% са от европейската раса, от 15,0% до 33,0% са от азиатски произход и от 4,1% до 8,3% са чернокожи, а средната възраст е от 32,1 до 37,7 години. Общо 134 пациенти на възраст 65 и повече години са включени в тези

проучвания. В тези проучвания от 32,2% до 40,8% на изходно ниво имат IGA 4 (тежък атопичен дерматит), а от 41,4% до 59,5% от пациентите са получавали предходно системно лечение за атопичен дерматит. Изходният среден EASI скор варира от 28,5 до 30,9, изходният PP-NRS варира от 7,0 до 7,3, а изходният скор по Дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) варира от 14,4 до 16,0.

Клиничен отговор

Проучвания с 12-седмична монотерапия (MONO-1, MONO-2) и 16-седмична комбинирана терапия (COMPARE)

Значително по-голям дял от пациентите постигат и двете първични крайни точки IGA 0 или 1 и/или EASI-75 при аброцитиниб 100 mg или 200 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо на седмица 12 или седмица 16 (вижте таблица 3 и таблица 4).

Значително по-голям дял от пациентите постигат най-малко 4 точки PP-NRS подобрение при аброцитиниб 100 mg или 200 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо. Това подобрение е наблюдавано още на седмица 2 и се задържа до седмица 12 (фигура 1).

В проучването COMPARE превъзходството на аброцитиниб 200 mg в сравнение с дупилумаб на седмица 2 е доказано за дела на пациентите, постигащи най-малко 4 точки подобрение по PP-NRS, като значително по-високи отговори по отношение на сърбежа са наблюдавани още на ден 4 след първата доза.

Терапевтичните ефекти в подгрупите (напр. тегло, възраст, пол, раса и предходно системно имunosупресивно лечение) в MONO-1, MONO-2 и COMPARE са консистентни с резултатите в общата популация на проучването.

Таблица 3. Резултати за ефикасност на монотерапия с аброцитиниб на седмица 12

	MONO-1 ^г			MONO-2 ^г		
	Седмица 12			Седмица 12		
	Монотерапия с аброцитиниб		PBO N = 77	Монотерапия с аброцитиниб		PBO N = 78
	200 mg QD N = 154	100 mg QD N = 156		200 mg QD N = 155	100 mg QD N = 158	
	% участници с отговор (95% CI)					
IGA 0 или 1 ^а	43,8 ^а (35,9, 51,7)	23,7 ^а (17,0, 30,4)	7,9 (1,8, 14,0)	38,1 ^а (30,4, 45,7)	28,4 ^а (21,3, 35,5)	9,1 (2,7, 15,5)
EASI-75 ^б	62,7 ^а (55,1, 70,4)	39,7 ^а (32,1, 47,4)	11,8 (4,6, 19,1)	61,0 ^а (53,3, 68,7)	44,5 ^а (36,7, 52,3)	10,4 (3,6, 17,2)
PP-NRS4 ^в	57,2 ^а (48,8, 65,6)	37,7 ^а (29,2, 46,3)	15,3 (6,6, 24,0)	55,3 ^а (47,2, 63,5)	45,2 ^а (37,1, 53,3)	11,5 (4,1, 19,0)

Съкращения: CI = доверителен интервал; EASI = Индекс за площ на засягане и тежест на екзема; IGA = Глобална оценка на изследователя; N = брой рандомизирани пациенти; PBO = плацебо; PP-NRS = Оценка на пика на пруритус по цифрова скала; QD = веднъж дневно.

- а. Пациентите с IGA отговор са пациентите с IGA резултат „чист“ (0) или „почти чист“ (1) (по 5-точкова скала) и намаление спрямо изходното ниво ≥ 2 точки.
- б. Пациентите с EASI-75 отговор са пациентите с $\geq 75\%$ подобрение по EASI спрямо изходното ниво.
- в. Пациентите с PP-NRS4 отговор са пациентите с ≥ 4 точки подобрение по PP-NRS спрямо изходното ниво.
- г. Аброцитиниб, използван като монотерапия.
- д. Статистически значимо с корекция за множественост спрямо плацебо.

Таблица 4. Резултати за ефикасност на аброцитиниб в комбинация с локална терапия на седмица 12 и седмица 16

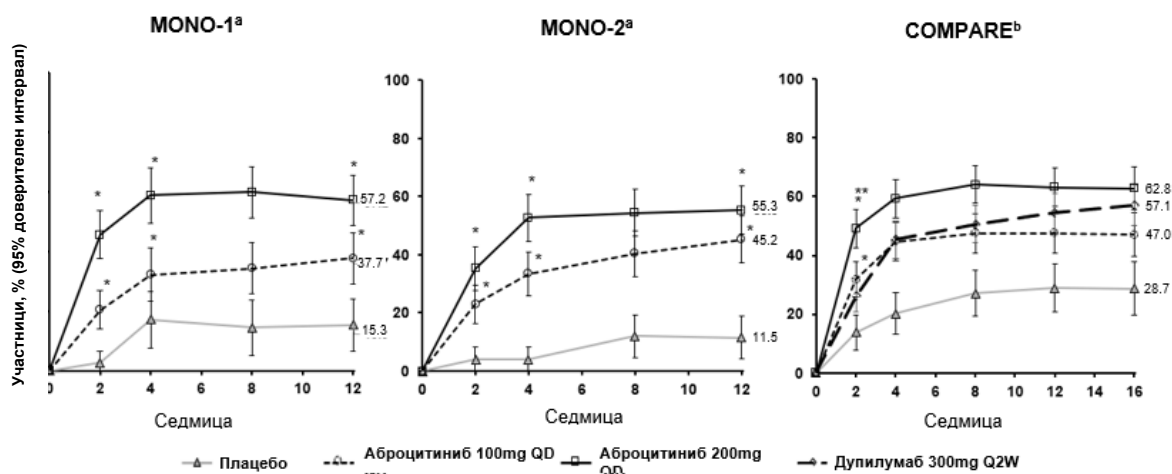
	COMPARE ^г							
	Седмица 12				Седмица 16			
	Аброцитиниб + локални средства		PBO + локални средства N = 131	DUP + локални средства N = 243	Аброцитиниб + локални средства		PBO + локални средства N = 131	DUP + локални средства N = 243
200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238	200 mg QD N = 226			100 mg QD N = 238			
	% участници с отговор (95% CI)							
IGA 0 или 1 ^а	48,4 ^д (41,8, 55,0)	36,6 ^д (30,4, 42,8)	14,0 (8,0, 19,9)	36,5 (30,4, 42,6)	47,5 ^д (40,9, 54,1)	34,8 ^д (28,6, 40,9)	12,9 (7,0, 18,8)	38,8 (32,5, 45,1)
EASI-75 ^б	70,3 ^д (64,3, 76,4)	58,7 ^д (52,4, 65,0)	27,1 (19,5, 34,8)	58,1 (51,9, 64,3)	71,0 ^д (65,1, 77,0)	60,3 ^д (53,9, 66,6)	30,6 (22,5, 38,8)	65,5 (59,4, 71,6)
PP-NRS4 ^в	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)

Съкращения: CI = доверителен интервал; DUP = дупилумаб; EASI = Индекс за площ на засягане и тежест на екзема; IGA = Глобална оценка на изследователя; N = брой рандомизирани пациенти; PBO = плацебо; PP-NRS = Оценка на пика на пруритус по цифрова скала; QD = веднъж дневно.

- Пациентите с IGA отговор са пациентите с IGA резултат „чист“ (0) или „почти чист“ (1) (по 5-точкова скала) и намаление спрямо изходното ниво ≥ 2 точки.
- Пациентите с EASI-75 отговор са пациентите с $\geq 75\%$ подобрение по EASI спрямо изходното ниво.
- Пациентите с PP-NRS4 отговор са пациентите с ≥ 4 точки подобрение по PP-NRS спрямо изходното ниво.
- Аброцитиниб, използван в комбинация с локална терапия.
- Статистически значимо с корекция за множественост спрямо плацебо.

Делът на пациентите, които постигат PP-NRS4 с течение на времето в проучвания MONO-1, MONO-2 и COMPARE, са показани на фигура 1.

Фигура 1. Дял на пациентите, които постигат PP-NRS4 с течение на времето в MONO-1, MONO-2 и COMPARE



Съкращения: PP-NRS = Оценка на пика на пруритус по цифрова скала; QD = веднъж дневно; Q2W = на всеки 2 седмици.

Пациентите с PP-NRS4 отговор са пациентите с ≥ 4 точки подобрение по PP-NRS спрямо изходното ниво.

- Аброцитиниб, използван като монотерапия.
- Аброцитиниб, използван в комбинация с локална медикаментозна терапия.
- * Статистически значимо с корекция за множественост спрямо плацебо.
- ** Статистически значимо с корекция за множественост спрямо дупилумаб.

Резултати, свързани със здравето

В двете проучвания с монотерапия (MONO-1 и MONO-2) и в проучването с комбинирана терапия (COMPARE) аброцитиниб значително подобрява съобщените от пациента резултати, включително сърбеж, сън (SCORAD Sleep VAS), симптоми на АД (POEM), качество на живот (DLQI) и симптоми на тревожност и депресия (HADS), които не са коригирани за множественост, на седмица 12 в сравнение с плацебо (вж. таблица 5).

Таблица 5. Съобщени от пациентите резултати за аброцитиниб като монотерапия и в комбинация с локална терапия на седмица 12

	Монотерапия						Комбинирана терапия		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + локални средства	100 mg QD + локални средства	PBO + локални средства
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, промяна спрямо изходното ниво (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-точки подобрене, % пациенти с отговор	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
РОЕМ, промяна спрямо изходното ниво (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 тревожност, промяна спрямо изходното ниво (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 депресия, промяна спрямо изходното ниво (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 = доверителен интервал; DLQI = Дерматологичен индекс за качество на живот; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) = Болнична скала за тревожност и депресия; N = брой рандомизирани пациенти; PBO = плацебо; РОЕМ (Patient-Oriented Eczema Measure) = Ориентирано към пациента измерване на екзема; QD = веднъж дневно; SCORAD (SCORing for AD) = оценяване на АТ; VAS = визуална аналогова скала.

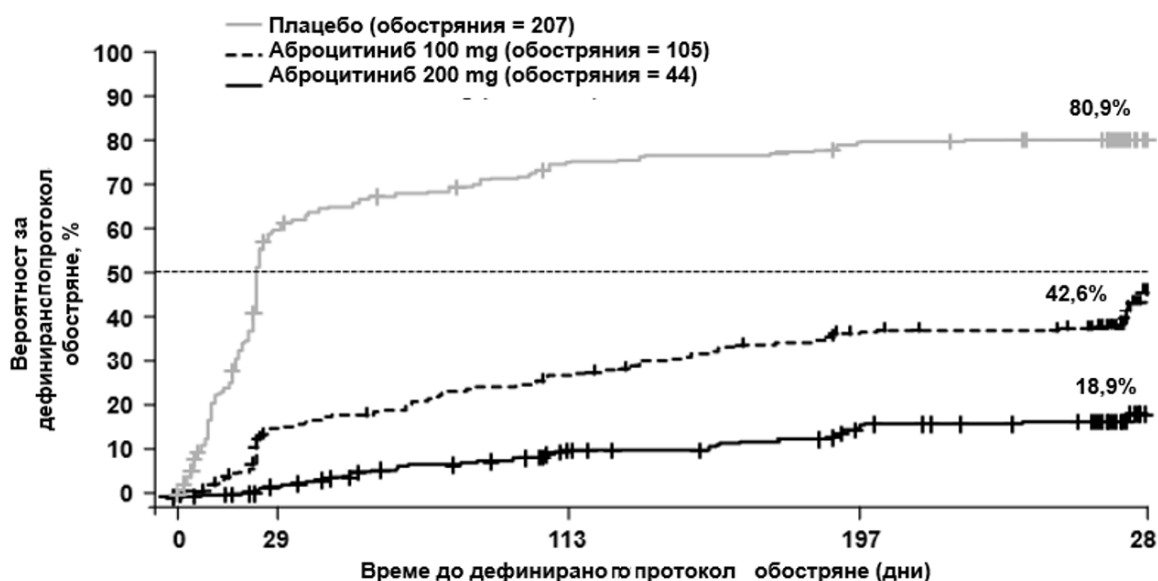
*Статистически значимо с корекция за множественост

Проучване с открито индукционно лечение, рандомизирано оттегляне (REGIMEN)

Общо 1 233 пациенти получават открито аброцитиниб 200 mg веднъж дневно в 12-седмична фаза на въвеждане. От тези пациенти 798 пациенти (64,7%) удовлетворяват критерия за отговор (дефиниран като IGA [0 или 1] отговор и EASI-75) и са рандомизирани да получават плацебо (267 пациенти), аброцитиниб 100 mg веднъж дневно (265 пациенти) или аброцитиниб 200 mg веднъж дневно (266 пациенти).

Непрекъснато лечение (200 mg непрекъснато) и индукционно лечение-поддържащо лечение (200 mg за 12 седмици, последвано от 100 mg) предотвратяват обостряне с вероятност съответно 81,1% и 57,4% спрямо 19,1% сред пациентите с оттегляне от лечението (рандомизирани на плацебо) след 12 седмици индукционно лечение. Триста петдесет и един (351) пациенти, включително 16,2% от пациентите, приемащи 200 mg, 39,2% от тези, приемащи 100 mg, и 76,4% от пациентите, приемащи спасително лекарство 200 mg аброцитиниб в комбинация с локална терапия.

Фигура 2. Време до дефинирано по протокол обостряне



Аброцитиниб, използван като монотерапия.

Дефинирано по протокол обостряне = загуба на най-малко 50% от EASI отговор на седмица 12 и IGA резултат 2 или повече.

Контролирана за множественост $p < 0,0001$ 200 mg спрямо плацебо; 100 mg спрямо плацебо; 200 mg спрямо 100 mg.

Дългосрочна ефикасност

Подходящите пациенти, които са завършили пълния период на лечение на квалифициращо основно проучване (напр. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), са взети предвид за включване в дългосрочното продължение на проучването EXTEND. В EXTEND пациентите получават аброцитиниб със или без фонова локална медикаментозна терапия. Пациентите, които преди това са били рандомизирани на лекарствения продукт 100 mg или 200 mg веднъж дневно в основните проучвания, продължават да получават същата доза в EXTEND, както в основното проучване. В EXTEND пациентите получават двойносляпо лечение до завършване на основното проучване, след което всички пациенти получават единносляпо лечение (определеното лечение е разкрито на изследователите, но не и на пациентите).

Сред пациентите, които получават отговор след 12 седмици лечение и са включени в EXTEND, по-голямата част от пациентите поддържат отговора си на седмица 96 от кумулативното лечение и при двете дози аброцитиниб [64% и 72% за IGA (0 или 1) отговор, 87% и 90% за EASI-75, и 75% и 80% за PP-NRS4 съответно при 100 mg веднъж дневно и 200 mg веднъж дневно].

Сред пациентите, които не постигат отговор след 12 седмици лечение и са включени в EXTEND, част от пациентите постигат отговор с късно начало на седмица 24 (от изходното ниво) от непрекъснато лечение с аброцитиниб [25% и 29% за IGA (0 или 1) отговор, и 50% и 57% за EASI-75 съответно при 100 mg веднъж дневно и 200 mg веднъж дневно]. При пациентите, които постигат частичен отговор на седмица 12, има по-голяма вероятност, отколкото при тези без отговор на седмица 12, за постигане на полза от лечението на седмица 24.

Пациентите, които получават дупилумаб в проучване COMPARE и след това са включени в EXTEND, са рандомизирани на 100 mg или 200 mg аброцитиниб веднъж дневно при включването в EXTEND. Сред пациентите без отговор към дупилумаб, значителен дял от пациентите постигат отговор 12 седмици след преминаване на аброцитиниб [34% и 47% за

IGA (0 или 1) отговор, а 68% и 80% за EASI-75 съответно при 100 mg веднъж дневно или 200 mg веднъж дневно].

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с аброцитиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на атопичен дерматит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Ефикасността и безопасността на аброцитиниб като 12-седмична монотерапия са оценени в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 (MONO-1, MONO-2), които включват 124 пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години. Ефикасността и безопасността на аброцитиниб като монотерапия в продължение на 52 седмици (с възможност за спасително лечение за пациенти с обостряне) също така са оценени в проучване с открито индукционно лечение, рандомизирано оттегляне (REGIMEN), което включва 246 пациенти на възраст от 12 до по-малко от 18 години. В тези проучвания резултатите в подгрупата на юношите са сходни с тези в общата популация на проучването.

Ефикасността и безопасността на аброцитиниб като 12-седмична терапия в комбинация с основна локална медикаментозна терапия са оценени в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 TEEN. Проучването включва 287 пациенти, които са на възраст от 12 до по-малко от 18 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, определен чрез IGA скор ≥ 3 , EASI скор ≥ 16 , засегната BSA $\geq 10\%$ и PP-NRS ≥ 4 на визита на изходно ниво преди рандомизирането. Пациенти с предходен недостатъчен отговор или тези, които са получавали системни терапии, са били подходящи за включване.

Изходни характеристики

В TEEN в рамките на всички терапевтични групи 49,1% са от женски пол, 56,1% са от европеидната раса, 33,0% са от азиатски произход и 6,0% са чернокожи пациенти. Медианата на възрастта е 15 години и делът на пациентите с тежък атопичен дерматит (IGA от 4) е 38,6%.

Резултатите от 12-седмичната терапия с аброцитиниб при юноши в сборните MONO-1 и MONO-2 и проучването TEEN са представени в таблица 6.

Таблица 6. Резултати за ефикасност на седмица 12 в сборните MONO-1 и MONO-2 и в TEEN при юноши

	Сборни MONO-1 и MONO-2			TEEN ^г		
	Аброцитиниб 200 mg QD	Аброцитиниб 100 mg QD	Плацебо	Аброцитиниб 200 mg QD	Аброцитиниб 100 mg QD	Плацебо
IGA 0 или 1^а						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^д	41,6 ^д	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^б						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0 ^д	68,5 ^д	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^в						
N	36	42	22	74	76	84
%	61,1	28,6	9,1	55,4 ^д	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)

Съкращения: CI = доверителен интервал; EASI = Индекс за площ на засягане и тежест на екзема; IGA = Глобална оценка на изследователя; N = брой пациенти, които могат да бъдат оценени; PP-NRS = Оценка на пика на пруритус по цифрова скала; QD = веднъж дневно.

- Пациентите с IGA отговор са пациентите с IGA резултат „чист“ (0) или „почти чист“ (1) (по 5-точкова скала) и намаление спрямо изходното ниво ≥ 2 точки.
- Пациентите с EASI-75 отговор са пациентите с $\geq 75\%$ подобрение по EASI спрямо изходното ниво.
- Пациентите с PP-NRS4 отговор са пациентите с ≥ 4 точки подобрение по PP-NRS спрямо изходното ниво.
- Аброцитиниб, използван в комбинация с локална медикаментозна терапия.
- Статистически значимо с корекция за множественост спрямо плацебо.

Сред пациентите в юношеска възраст, които постигат отговор след 12 седмици лечение и са включени в дългосрочно продължение на проучването (long-term extension study) EXTEND, по-голямата част от пациентите поддържат отговора си към седмица 96 от кумулативното лечение за двете дози аброцитиниб [62% и 78% за IGA (0 или 1) отговор, 89% и 93% за EASI-75 и 77% и 76% за PP-NRS4 съответно при 100 mg и 200 mg веднъж дневно].

Сред пациентите в юношеска възраст, които не постигат отговор след 12 седмици лечение и са включени в EXTEND, част от пациентите постигат отговор с късно начало до седмица 24 (от изходното ниво) на непрекъснато лечение с двете дози аброцитиниб [34% и 28% за IGA (0 или 1) отговор и 41% и 55% за EASI-75 съответно при 100 mg и 200 mg веднъж дневно].

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Аброцитиниб се абсорбира добре с над 91% степен на перорална абсорбция и абсолютна перорална бионаличност приблизително 60%. Пероралната абсорбция на аброцитиниб е бърза и пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 час. Плазмените концентрации на аброцитиниб в стационарно състояние се постигат в рамките на 48 часа след приложение веднъж дневно. C_{max} и AUC на аброцитиниб се повишават пропорционално на дозата до 200 mg. Приемът на аброцитиниб с храна с високо съдържание на мазнини няма клинично значим ефект върху експозицията на аброцитиниб (AUC и C_{max} се повишават съответно с приблизително 26% и 29%, а T_{max} се удължава с 2 часа). В клинични проучвания аброцитиниб е прилаган независимо от приема на храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

След интравенозно приложение обемът на разпределение на аброцитиниб е около 100 l. Приблизително 64%, 37% и 29% съответно от циркулиращия аброцитиниб и неговите активни метаболити M1 и M2 са свързани с плазмени протеини. Аброцитиниб и неговите активни метаболити се разпределят равномерно между червените кръвни клетки и плазмата.

Биотрансформация

Метаболизмът на аброцитиниб *in vitro* се медуира от множество CYP изоензими, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) и CYP2B6 (~6%). При проучване с радиоизотопно маркиране при хора аброцитиниб е преобладаващото в циркуляцията вещество, основно с 3 метаболита - полярни монохидроксилни производни, идентифицирани като M1 (3-хидроксипропил), M2 (2-хидроксипропил) и M4 (пиролидинон пиримидин). В стационарно състояние M2 и M4 са главните метаболити, а M1 е второстепенен метаболит. От 3-те циркулиращи метаболита M1 и M2 имат профили на инхибиране на JAK, сходни с този на аброцитиниб, докато M4 е фармакологично неактивен. Фармакологичната активност на аброцитиниб може да бъде приписана на експозицията на несвързаното основно вещество (~60%), както и на M1 (~10%) и M2 (~30%) в системното кръвообращение. Сумата на експозициите на несвързания аброцитиниб, M1 и M2, всяка представена в моларни единици и коригирана за относителна мощност, се нарича експозиция на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти на аброцитиниб при проучвания за взаимодействията със субстрати на BCRP и OAT3 (напр. розувастатин), MATE1/2K (напр. метформин), CYP3A4 (напр. мидазолам) и CYP2B6 (напр. ефавиренц).

Елиминиране

Елиминационният полуживот на аброцитиниб е около 5 часа. Аброцитиниб се елиминира главно чрез метаболитен клирънс, по-малко от 1% от дозата се екскретира в урината като непроменено активно вещество. Метаболитите на аброцитиниб, M1, M2 и M4, се екскретират предимно в урината и са субстрати на OAT3 транспортера.

Специални популации

Телесно тегло, пол, генотип, раса и възраст

Телесно тегло, пол, CYP2C19/2C9 генотип, раса и възраст нямат клинично значим ефект върху експозицията на аброцитиниб (вж. точка 4.2).

Юноши (≥ 12 до < 18 години)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ няма клинично значима разлика в средните експозиции в стационарно състояние на аброцитиниб при юноши в сравнение с възрастни пациенти, при тяхното типично телесно тегло.

Педиатрични пациенти (< 12 години)

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни. Фармакокинетиката на аброцитиниб при деца на възраст под 12 години не е установена (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

В проучване при бъбречно увреждане при пациентите с тежка (eGFR < 30 ml/min) и умерена степен (eGFR 30 до < 60 ml/min) на бъбречно увреждане се наблюдава съответно приблизително 191% и 110% повишение на AUC_{inf} на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (eGFR ≥ 90 ml/min) (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на аброцитиниб не е установена при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане, но въз основа на резултатите, наблюдавани при други групи, се очаква повишение

до 70% на експозицията на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб, при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR 60 до < 90 ml/min). Повишението до 70% не е клинично значимо, тъй като ефикасността и безопасността на аброцитиниб при пациенти с atopичен дерматит и лека степен на бъбречно увреждане (n = 756) са сравними с общата популация в клинични проучвания фаза 2 и 3. При отделните пациенти eGFR е изчислена с използване на формулата Модификация на диетата при бъбречно заболяване (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD).

Аброцитиниб не е проучен при пациенти с ESRD, приемащи бъбречно заместващо лечение (вж. точка 4.2). В клинични проучвания фаза 3 аброцитиниб не е оценен при пациенти с atopичен дерматит с изходни стойности на креатининов клирънс под 40 ml/min.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека (Child Pugh A) и умерена степен (Child Pugh B) на чернодробно увреждане има съответно приблизително 4% намаление и 15% повишение на AUC_{inf} на групата активни вещества, свързани с аброцитиниб, в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция. Тези промени не са клинично значими и не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). В клинични проучвания аброцитиниб не е оценен при пациенти с тежка степен (Child Pugh C) на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) или при пациенти с положителен резултат от скрининга за активен хепатит B или хепатит C (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Наблюдавани са понижения на броя на лимфоцитите и намаления на размера и/или лимфоидния целуларитет на органите/тъканите на имунната и хемопоетичната система при неклинични проучвания и се приписват на фармакологичните свойства (инхибиране на JAK) на аброцитиниб.

При проучвания за токсичност до 1 месец прием на аброцитиниб при плъхове на възраст, сравнима с юношеска възраст при хора ≥ 12 години, е забелязана находка на микроскопска костна дистрофия, считана за преходна и обратима, а границите на експозиция, при които е забелязана костната находка, са 5,7 до 6,1 пъти AUC при хора при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 200 mg. Не са наблюдавани костни находки при плъхове при която и да е доза в 6-месечно проучване за токсичност (до 25 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg) или в някое от проучванията за токсичност при дългоопашати макаци (сравнимо с възраст при хора ≥ 8 години; до 30 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg).

Генотоксичност

Аброцитиниб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames). Не е анеугенен или кластогенен, въз основа на резултатите от *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък при плъхове.

Канцерогенност

Не са наблюдавани данни за туморогенност при 6-месечно приложение при Tg.rasH2 мишки на аброцитиниб при перорални дози до съответно 75 mg/kg/ден и 60 mg/kg/ден при женски и мъжки мишки. В 2-годишното проучване за канцерогенност е забелязана по-висока честота на доброкачествен тимом при женски плъхове при най-ниските изследвани дози. Следователно най-ниското ниво на наблюдаван неблагоприятен ефект (lowest observed adverse effect level, LOAEL) е определено при женски при експозиции, равни на 0,6 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg. При мъжки плъхове нивото без наблюдаван неблагоприятен ефект (no observed adverse

effect level, NOAEL) е определено при експозиции, равни на 13 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg. Значимостта на доброкачествен тимом при хора е неизвестна.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Аброцитиниб не оказва ефекти върху мъжкия фертилитет или сперматогенезата. Аброцитиниб води до ефекти върху женския фертилитет (по-нисък индекс на фертилитет, по-малко corpora lutea, имплантационни места и постимплантационна загуба), но не са забелязани ефекти върху фертилитета при експозиции, равни на 1,9 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg. Ефектите са обратими 1 месец след прекратяване на лечението.

Не са наблюдавани фетални малформации в проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове или зайци. При проучване за ембриофеталното развитие при бременни зайци ефектите върху ембриофеталната преживяемост са забелязани при най-ниската доза, изследвана при експозиции, равни на 0,14 пъти AUC на несвързаното вещество при хора при MRHD 200 mg. Наблюдавана е повишена честота на неосифицирани фаланги и тарзални кости на задните крайници и фаланги на предните крайници при потомството, като ефектите върху фалангите на предните крайници са забелязани при експозиции, равни на 0,14 пъти AUC на несвързаното вещество при хора при MRHD 200 mg.

При проучване за ембриофеталното развитие при бременни плъхове, въпреки че е забелязан повишен ембриофетален леталитет, не е наблюдаван леталитет при експозиции, равни на 10 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg. Повишена честота на скелетни вариации – късо 13-то ребро, редуцирани вентрални израстъци, удебелени ребра и неосифицирани метатарзални кости са забелязани при фетусите, но не са наблюдавани при експозиции, равни на 2,3 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg.

При проучване за пре- и постнаталното развитие при бременни плъхове майките имат дистоция с удължено раждане, потомството е с по-ниско тегло и по-ниска постнатална преживяемост. Не е наблюдавана токсичност при майката или токсичност за развитието, както при майките, така и при потомството при експозиции, равни на 2,3 пъти AUC при хора при MRHD 200 mg.

Приложението на аброцитиниб при ювенилни плъхове със започване на приложението на постнатален ден 10 (сравнено с кърмаче на 3-месечна възраст при хора) води до нежелани микроскопски и макроскопски костни находки, включително малротация на лапите, фрактури и/или аномалии на феморалната глава, при експозиция $\geq 0,8$ пъти AUC при хора при MRHD 200 mg. Приложението на аброцитиниб при ювенилни плъхове, започващо на постнатален ден 21 и по-големи (сравнено с възраст 2 и повече години при хора), не се свързва с микроскопски или макроскопски костни находки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460i)
Калциев хидрогенфосфат безводен (E341ii)
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол (E1521)
Триацетин (E1518)
Железен червен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) и полипропиленова запушалка, съдържаща 14 или 30 филмирани таблетки.

Блистер от поливинилиден хлорид (PVDC), запечатан с алуминиево фолио, съдържащ 7 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 14, 28 или 91 филмирани таблетки.

Cibinqo 100 mg филмирани таблетки

Бутилка от HDPE и полипропиленова запушалка, съдържаща 14 или 30 филмирани таблетки.

Блистер от PVDC, запечатан с алуминиево фолио, съдържащ 7 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 14, 28 или 91 филмирани таблетки.

Cibinqo 200 mg филмирани таблетки

Бутилка от HDPE и полипропиленова запушалка, съдържаща 14 или 30 филмирани таблетки.

Блистер от PVDC, запечатан с алуминиево фолио, съдържащ 7 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 14, 28 или 91 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки

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

Cibinqo 100 mg филмирани таблетки

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

Cibinqo 200 mg филмирани таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на аброцитиниб на пазара във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на образователната програма, включително комуникационните средства, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата с националните компетентни власти.

Образователната програма е насочена към повишаване на информираността за съображенията, свързани с безопасността на продукта, включително инфекции (включително херпес зостер и сериозни и опортюнистични инфекции), венозна тромбоемболия (ВТЕ), злокачествени заболявания, голямо сърдечносъдово събитие (МАСЕ), ембриофетална токсичност след експозиция *in utero*.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където аброцитиниб се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациентите/полагащите грижи лица, които се очаква да предписват, отпускат и използват аброцитиниб, имат достъп до/им е предоставен следният образователен пакет:

Образователните материали за лекаря трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка
- Брошура за предписващия лекар
- Карта на пациента (КП)

Брошурата за предписващия лекар трябва да съдържа следните основни елементи:

- Да се включи точка за аброцитиниб, в която се описват показанията и дозировката.
- Текст за медицинските специалисти (МС), за да информират пациентите за важноста на КП.
- Употреба при пациенти на възраст 65 и повече години
 - Текст, който да подчертае рисковете при тези пациенти и употребата на доза 100 mg
- *Инфекции (включително херпес зостер и сериозни и опортюнистични инфекции)*
 - Описание, че Cibinqo не трябва да се използва при пациенти със сериозни системни инфекции.
 - Текст за риска от инфекции по време на лечението със Cibinqo.
 - Подробности как да се намали рискът от инфекция с конкретни клинични мерки (какви лабораторни параметри трябва да се използват, за да се започне лечение със Cibinqo, скрининг за ТБ, скрининг за хепатит В и хепатит С, имунизирание на пациентите в съответствие с местните указания и временно прекъсване на Cibinqo, ако не се получи отговор по отношение на инфекцията при стандартно лечение до отзвучаване на инфекцията).
 - Текст за това, че живи, атенюирани ваксини трябва да се избягват по време на или непосредствено преди лечение, заедно с примери за живи, атенюирани ваксини.
 - Текст с препоръка да се обмислят рисковите фактори по отношение на инфекции, когато се предписва аброцитиниб, включително при пациентите в старческа възраст и с диабет.
- *ВТЕ*
 - Текст с описание на риска от ВТЕ по време на лечението със Cibinqo.
 - Примери за рискови фактори, които могат да изложат пациента на по-висок риск за ВТЕ и при които е необходимо повишено внимание при употребата на аброцитиниб.
 - Текст, че трябва да се извършва честа преоценка на пациентите за промени в риска за ВТЕ.
 - Текст относно това какво е необходимо да се предприеме, ако се появят клинични прояви на ВТЕ, включително своевременна оценка и необходимост от прекратяване на Cibinqo.
- *Злокачествено заболяване*
 - Текст с описание, че при пациентите с по-висок риск за злокачествено заболяване аброцитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение, с примери кои пациенти може да са с по-висок риск.
 - Напомняне за необходимостта пациентите да преминават периодични дерматологични прегледи.
- *MACE*
 - Текст с описание, че при пациентите с по-висок риск за MACE аброцитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение, с примери кои пациенти може да са с по-висок риск.

- Текст, че липидите трябва да се проследяват преди започване, след 4 седмици лечение и след това според клиничните ръководства. Липидите трябва да бъдат контролирани в съответствие с клиничните ръководства.
- *Ембриофетална токсичност след експозиция in utero*
 - Текст, че липсват или има ограничени данни от употребата на Cibinqo при бременни жени.
 - Подробности как да се намали рискът от експозиция по време на бременност за жени с детероден потенциал въз основа на следното: Cibinqo е противопоказан по време на бременност, жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно използването на ефективна контрацепция по време на лечението и 1 месец след прекратяване на пероралното приложение на Cibinqo, както и пациентите да бъдат съветвани да информират техния МС незабавно, ако мислят, че може да са бременни или бъде потвърдена бременност.

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- листовка
- карта на пациента
- **Картата на пациента** трябва да съдържа следната основна информация:
 - данни за връзка с лекаря, предписващ Cibinqo.
 - текст, че КП трябва да се носи от пациентите по всяко време и да се показва на МС, участващи в грижите за тях (т.е. лекари, които не предписват Cibinqo, МС от спешни отделения и т.н.).
 - текст с описание на Cibinqo (т.е какво представлява и за какво се използва).
 - рискове от инфекции:
 - описание на признаците/симптомите на инфекции, за които пациентите трябва да знаят, за да могат да потърсят помощ от техните МС:
 - съвет към пациентите и техните МС за риска от живи ваксини при приложение непосредствено преди и по време на лечение със Cibinqo и примери за живи ваксини.
 - риск от образуване на кръвни съсиреци във вените или белите дробове:
 - описание на признаците/симптомите на наличие на кръвни съсиреци във вените (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия), за които пациентите трябва да знаят, за да могат да потърсят незабавно помощ от техните МС.
 - риск от сърдечно заболяване:
 - описание на признаците/симптомите на сърдечните заболявания, за които пациентите трябва да са информирани, за да потърсят помощ от техния МС.
 - напомняне за риска от рак. Относно рак на кожата напомняне да информират лекаря, ако забележат ново образуване по кожата.
 - описание на целевите рискове, за които пациентите и ангажираните МС трябва да знаят, включително:
 - необходимост от лабораторно проследяване, включително за висок холестерол.
 - напомняне да се използва контрацепция; че Cibinqo е противопоказан по време на бременност, както и да информират техните МС, ако забременеят, докато приемат Cibinqo.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА 50 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки
аброцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg аброцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

91 филмирани таблетки

Бутилка

14 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Да не се разделят, разтрошават или дъвчат.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Картонена опаковка за блистери
EU/1/21/1593/003 14 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/004 28 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/005 91 филмирани таблетки

Бутилка
EU/1/21/1593/001 14 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/002 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cibinqo 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 50 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки
аброцитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА 100 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibinqo 100 mg филмирани таблетки
аброцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg аброцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

91 филмирани таблетки

Бутилка

14 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Да не се разделят, разтрошават или дъвчат.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Картонена опаковка за блистери
EU/1/21/1593/008 14 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/009 28 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/010 91 филмирани таблетки

Бутилка
EU/1/21/1593/006 14 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/007 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cibinqo 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 100 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibinqo 100 mg филмирани таблетки
аброцитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА 200 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibinqo 200 mg филмирани таблетки
аброцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg аброцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

91 филмирани таблетки

Бутилка

14 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Да не се разделят, разтрошават или дъвчат.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Картонена опаковка за блистери
EU/1/21/1593/013 14 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/014 28 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/015 91 филмирани таблетки

Бутилка
EU/1/21/1593/011 14 филмирани таблетки
EU/1/21/1593/012 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cibinqo 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 200 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cibinqo 200 mg филмирани таблетки
аброцитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Cibinqo 50 mg филмирани таблетки
Cibinqo 100 mg филмирани таблетки
Cibinqo 200 mg филмирани таблетки
аброцитиниб (abrocitinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви предостави карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, с която трябва да сте запознати. Винаги носете с Вас тази карта на пациента.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cibinqo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cibinqo
3. Как да приемате Cibinqo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cibinqo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cibinqo и за какво се използва

Cibinqo съдържа активното вещество аброцитиниб. То принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на Янус киназата, които помагат за намаляване на възпалението. То действа, като намалява активността на ензим в организма, наречен „Янус киназа“, който участва във възпалението.

Cibinqo се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, известен също като атопична екзема. Като намалява активността на Янус киназата, Cibinqo намалява сърбежа и възпалението на кожата. Това от своя страна може да намали нарушенията на съня и другите последици на атопичната екзема, като безпокойство или депресия, както и подобрява общото качество на живот.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cibinqo

Не приемайте Cibinqo

- ако сте алергични към аброцитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако в момента имате сериозна инфекция, включително туберкулоза
- ако имате тежки чернодробни проблеми

- ако сте бременна или кърмите (вижте точка „Бременност, контрацепция, кърмене и фертилитет“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди и по време на лечението със Cibinqo, ако:

- имате инфекция или често получавате инфекции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми, като повишена температура, рани, усещане за по-голяма умора от обичайното или проблеми със зъбите, които може да са признаци на инфекция. Cibinqo може да намали способността на организма да се бори с инфекции и може да доведе до влошаване на съществуваща инфекция или повишаване на вероятността от получаване на нова инфекция. Ако имате диабет или сте на възраст 65 или повече години, има по-висок риск да получите инфекции.
- в момента боледувате или сте боледували от туберкулоза, или сте били в близък контакт с лице с туберкулоза. Вашият лекар ще извърши изследване за туберкулоза преди започване на Cibinqo и може да проведе и повторно изследване по време на лечението.
- някога сте имали херпес инфекция, тъй като Cibinqo може да позволи тя да се появи отново. Кажете на Вашия лекар, ако получите болезнен кожен обрив с мехури, тъй като това може да е признак на херпес зостер.
- някога сте имали хепатит В или хепатит С.
- наскоро сте получили или планирате ваксиниране (имунизация) - това е така, тъй като определени ваксини (живи ваксини) не се препоръчват, докато употребявате Cibinqo.
- ако преди сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия) или имате повишен риск за развитие на това (например: ако наскоро сте имали голяма операция, ако използвате хормонални контрацептиви/хормоналнозаместителна терапия, ако при Вас или при Ваши близки роднини е установено нарушение на съсирването на кръвта). Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Cibinqo е подходящ за Вас. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите внезапен задух или затруднено дишане, болка в гръдния кош или горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка или чувствителност в крака или зачервяване или промяна на цвета на крака или ръката, тъй като това може да са признаци на образувани кръвни съсиреци във вените.
- имате или сте имали сърдечни проблеми, тогава Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Cibinqo е подходящ за Вас.
- имате или сте имали рак, ако сте настоящ или бивш пушач, тогава Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Cibinqo е подходящ за Вас.
- наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи Cibinqo. Вашият лекар може да препоръча извършване на редовни прегледи на кожата, докато приемате Cibinqo. Ако по време или след лечението се появят нови кожни лезии или ако съществуващи лезии променят вида си, кажете на Вашия лекар.

Допълнителни изследвания за наблюдение

Вашият лекар ще направи кръвни изследвания преди и по време на лечението със Cibinqo и може да коригира Вашето лечение, ако е необходимо.

Деца

Това лекарство не е одобрено за употреба при деца на възраст под 12 години, тъй като безопасността и ползите от Cibinqo в тази възрастова група все още не са установени.

Други лекарства и Cibinqo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-конкретно информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Cibinqo, ако приемате някое от лекарствата за лечение на:

- гъбични инфекции (като флуконазол), депресия (като флуоксетин или флувоксамин), удар (като тиклопидин), тъй като те може да повишат нежеланите реакции на Cibinqo.

- връщане на стомашни киселини в хранопровода (като антиациди, фамотидин или омепразол), тъй като те може да намалят количеството на Cіbіnqо в кръвта Ви.
- депресия (като циталопрам, клобазам или есциталопрам), тъй като Cіbіnqо може да засили техните ефекти.
- неврофиброматоза тип I (като селуметиниб), тъй като Cіbіnqо може да засили неговите ефекти.
- сърдечна недостатъчност (като дигоксин) или удар (като дабигатран), тъй като Cіbіnqо може да повиши техните ефекти.
- гърчове (като S-мефенитоин), тъй като Cіbіnqо може да засили неговите ефекти.
- удар (като клопидогрел), тъй като Cіbіnqо може да намали неговите ефекти.
- астма, ревматоиден артрит или атопичен дерматит (като биологични лекарства - антители, лекарства, които контролират имунния отговор на Вашия организъм, като циклоспорин, други инхибитори на Янус киназата, като барицитиниб, упадацитиниб), тъй като те може да повишат риска от нежелани реакции.

Вашият лекар може да Ви каже да избягвате употребата или да спрете приема на Cіbіnqо, ако приемате някое от лекарствата за лечение на:

- туберкулоза (като рифампицин), гърчове или припадъци (като фенитоин), рак на простатата (като апалутамид, ензалутамид) или ХИВ инфекция (като ефавиренц), тъй като те може да намалят ефективността на действието на Cіbіnqо.

Ако нещо от изброените се отнася за Вас или не сте сигурни, разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Cіbіnqо.

Бременност, контрацепция, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Контрацепция при жени

Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение със Cіbіnqо и поне месец след последната доза от лечението. Вашият лекар може да Ви посъветва относно подходящите методи на контрацепция.

Бременност

Не използвайте Cіbіnqо, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, тъй като той може да увреди развиващото се бебе. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението.

Кърмене

Не използвайте Cіbіnqо, докато кърмите, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата и оказва ефект върху бебето. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате това лекарство.

Фертилитет

Cіbіnqо може временно да намали способността за забременяване при жени с детероден потенциал. Този ефект е обратим след спиране на лечението.

Шофиране и работа с машини

Cіbіnqо не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Cіbіnqо съдържа лактоза монохидрат и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Старческа възраст

Пациентите на възраст 65 и повече години може да са изложени на повишен риск от инфекции, сърдечен удар (инфаркт на миокарда) и някои видове ракови заболявания. Вашият лекар може да прецени, че Cibinqo не е подходящ за Вас.

3. Как да приемате Cibinqo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Cibinqo е таблетка, която трябва да се приема през устата. Може да се използва с други лекарства за екзема, които прилагате върху кожата, или да се използва самостоятелно.

Препоръчителната начална доза за възрастни и юноши (на възраст от 12 години до 17 години) с тегло най-малко 59 kg е 100 mg или 200 mg веднъж дневно, както е предписано от Вашия лекар. Вашият лекар може да повиши или понижи Вашата доза в зависимост от това колко добре действа Вашето лекарство.

Някои пациенти се нуждаят от по-ниска начална доза и Вашият лекар може да Ви даде 100 mg веднъж дневно, ако сте:

- на възраст 65 или повече години
- имате определена медицинска анамнеза или заболяване
- в юношеска възраст (от 12 години до 17 години) с тегло 25 kg–58 kg.

Ако имате умерено тежки до тежки бъбречни проблеми, или ако са Ви предписани някои други лекарства, началната доза ще бъде или 50 mg, или 100 mg веднъж дневно. Вашата начална доза ще бъде предписана въз основа на Вашите нужди и медицинска анамнеза или медицинска диагноза, затова Вие винаги трябва да приемате това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар.

След започване на лечението Вашият лекар може да коригира дозата въз основа на това колко добре действа лекарството и някои нежелани реакции, които получите. Ако лекарството действа добре, дозата може да бъде намалена. Лечението може да бъде спряно временно или окончателно, ако кръвните изследвания показват нисък брой на белите кръвни клетки или на тромбоцитите.

Ако сте приемали Cibinqo за 24 седмици и все още няма подобрение, Вашият лекар може да реши да спре окончателно лечението.

Трябва да поглъщате таблетката цяла с вода. Недейте да разделяте, разтрошавате или дъвчете таблетката преди поглъщане, тъй като това може да промени количеството лекарство, което ще постъпи в организма Ви.

Можете да приемате таблетката със или без храна. Ако получите гадене, когато приемате това лекарство, приемането му с храна може да помогне. За да помните кога трябва да приемате Вашето лекарство, може да го приемате по едно и също време всеки ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Cibinqo

Ако сте приели повече от необходимата доза Cibinqo, трябва да се свържете с Вашия лекар. Може да получите някои от нежеланите реакции, описани в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете Cibinqo

- Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага щом се сетите, освен ако трябва да приемете следващата доза след по-малко от 12 часа.
- Ако остават по-малко от 12 часа до следващата Ви доза, оставете пропуснатата доза и вземете следващата обичайна доза, когато е планирана.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Cibinqo

Не трябва да спирате приема на Cibinqo, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар и потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите каквито и да е признаци на:

- херпес зостер, болезнен кожен обрив с мехури и треска
- кръвни съсиреци в белите дробове, краката или таза със симптоми като болезнен подут крак, болка в гърдите или задух

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- херпес на устните и други видове херпес симплекс инфекции
- повръщане
- болка в стомаха
- главоболие
- замаяност
- акне
- повишение на ензим, наречен креатинин фосфокиназа, наблюдавано при кръвно изследване

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- пневмония (белодробна инфекция)
- нисък брой на тромбоцитите, наблюдавано при кръвно изследване
- нисък брой на белите кръвни клетки, наблюдавано при кръвно изследване
- високи нива на масти в кръвта (холестерол), наблюдавано при кръвно изследване (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cibinqo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката и фолиото на блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cibinqo

- Активно вещество: аброцитиниб.
Всяка таблетка 50 mg съдържа 50 mg аброцитиниб.
Всяка таблетка 100 mg съдържа 100 mg аброцитиниб.
Всяка таблетка 200 mg съдържа 200 mg аброцитиниб.

- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460i), безводен калциев хидрогенфосфат (E341ii), натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат (E470b).
Филмово покритие: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, макрогол (E1521), триацетин (E1518), червен железен оксид (E172) (вижте точка 2 „Cibinqo съдържа лактоза и натрий“).

Как изглежда Cibinqo и какво съдържа опаковката

Cibinqo 50 mg таблетки са розови, овални, с дължина приблизително 11 mm и ширина 5 mm, с вдлъбнато релефно означение „PFE“ от едната страна и „ABR 50“ от другата.

Cibinqo 100 mg таблетки са розови, кръгли, с диаметър приблизително 9 mm, с вдлъбнато релефно означение „PFE“ от едната страна и „ABR 100“ от другата.

Cibinqo 200 mg таблетки са розови, овални, с дължина приблизително 18 mm и ширина 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „PFE“ от едната страна и „ABR 200“ от другата.

Таблетките по 50 mg, 100 mg и 200 mg се доставят в блистери от поливинилиден хлорид (PVDC), запечатани с алуминиево фолио или в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова запушалка. Всяка опаковка с блистери съдържа 14, 28 или 91 таблетки. Всяка бутилка съдържа 14 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Франция
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.