

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cibinqo 50 mg potahované tablety
Cibinqo 100 mg potahované tablety
Cibinqo 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cibinqo 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abrocitinibum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,37 mg monohydrátu laktosy.

Cibinqo 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abrocitinibum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,73 mg monohydrátu laktosy.

Cibinqo 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abrocitinibum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5,46 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Cibinqo 50 mg potahované tablety

Růžová, přibližně 11 mm dlouhá a 5 mm široká oválná tableta s vyraženým „PFE“ na jedné straně a „ABR 50“ na druhé straně.

Cibinqo 100 mg potahované tablety

Růžová kulatá tableta o průměru přibližně 9 mm s vyraženým „PFE“ na jedné straně a „ABR 100“ na druhé straně.

Cibinqo 200 mg potahované tablety

Růžová, přibližně 18 mm dlouhá a 8 mm široká oválná tableta s vyraženým „PFE“ na jedné straně a „ABR 200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cibinqo je indikován k léčbě středně závažné až závažné atopické dermatitidy u dospělých, u kterých se zvažuje systémová léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy a má být prováděna pod jeho dohledem.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka je 100 mg nebo 200 mg jednou denně na základě charakteristik jednotlivých pacientů:

- Zahajovací dávka 100 mg jednou denně se doporučuje u pacientů s vyšším rizikem žilního tromboembolismu (VTE), závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) a malignity (viz bod 4.4). Pokud pacient dostatečně neodpovídá na 100 mg podávaných jednou denně, lze dávku zvýšit na 200 mg jednou denně.
- Dávka 200 mg jednou denně může být vhodná pro pacienty, kteří nemají vyšší riziko VTE, MACE a malignity, s vysokou zátěží onemocnění nebo pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na 100 mg podávaných jednou denně. Jakmile bude onemocnění pod kontrolou, je možné dávku snížit na 100 mg jednou denně. Pokud se po snížení dávky nedaří udržet onemocnění pod kontrolou, lze zvážit opakování léčby 200 mg podávanými jednou denně.

Pro udržovací léčbu je nutné zvážit nejnižší účinnou dávku.

U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby nevykazují známky léčebného přínosu, se má zvážit ukončení léčby.

Přípravek Cibinqo lze použít s lokálními léčivými přípravky k léčbě atopické dermatitidy nebo bez nich.

Laboratorní monitorování

Tabulka 1. Laboratorní vyšetření a pokyny k monitorování

Laboratorní vyšetření	Pokyny k monitorování	Postup
Kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů, absolutního počtu lymfocytů (ALC), absolutního počtu neutrofilů (ANC) a hemoglobinu (Hb)	Před zahájením léčby, za 4 týdny po zahájení léčby a poté v rámci rutinního sledování pacienta.	Trombocyty: Léčbu je nutné ukončit, pokud je počet trombocytů $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ALC: Léčba má být přerušena, pokud je $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, a lze ji znovu zahájit, jakmile se ALC vrátí nad tuto hodnotu. Pokud je hodnota $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ zjištěna opakovaně, má být léčba ukončena.
		ANC: Léčba má být přerušena, pokud je $\text{ANC} < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, a lze ji znovu zahájit, jakmile se ANC vrátí nad tuto hodnotu.
		Hb: Léčba má být přerušena, pokud je $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$, a lze ji znovu zahájit, jakmile se Hb vrátí nad tuto hodnotu.

Lipidové parametry	Před zahájením léčby, za 4 týdny po zahájení léčby a poté podle rizika kardiovaskulárních onemocnění u pacienta a podle klinických doporučených postupů pro hyperlipidemii.	Pacienti mají být monitorováni podle klinických doporučených postupů pro hyperlipidemii.
--------------------	---	--

Zahájení léčby

Léčba nemá být zahájena u pacientů s počtem trombocytů $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, s absolutním počtem lymfocytů (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, s absolutním počtem neutrofilů (ANC) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ či u pacientů, kteří mají hodnotu hemoglobinu $< 10 \text{ g/dl}$ (viz bod 4.4).

Přerušení dávek

Pokud se u pacienta vyvine závažná infekce, sepse nebo oportunní infekce, má být zváženo přerušení dávek, dokud nebude infekce pod kontrolou (viz bod 4.4).

Přerušení dávek může být nezbytné při zjištění laboratorních odchylek, jak jsou popsány v tabulce 1.

Vynechané dávky

Pokud je vynechána dávka, má se pacientovi doporučit, aby užil vynechanou dávku co nejdříve, pokud do další dávky nezbyvá méně než 12 hodin; v takovém případě pacient nemá vynechanou dávku užít. Poté se má podávání znovu zahájit v obvyklé plánované době.

Interakce

U pacientů léčených silnými duálními inhibitory CYP2C19 a středně silnými inhibitory CYP2C9 nebo samotnými silnými inhibitory CYP2C19 (např. fluvoxaminem, flukonazolem, fluoxetinem a tiklopidinem) má být doporučená dávka snížena o polovinu na 100 mg nebo 50 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Souběžná léčba středně silnými nebo silnými induktory enzymů CYP2C19/CYP2C9 (např. rifampicinem, apalutamidem, efavirenzem, enzalutamidem, fenytoinem) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

U pacientů užívajících přípravky zvyšující žaludeční pH (např. antacida, inhibitory protonové pumpy a antagonistů H₂ receptoru) je vhodné zvážit dávku abrocitinibu 200 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, tj. s odhadovanou hodnotou glomerulární filtrace (eGFR) 60 až $< 90 \text{ ml/min}$, není nutná úprava dávky.

U pacientů se středně těžkou (eGFR 30 až $< 60 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin má být doporučená dávka abrocitinibu snížena o polovinu na 100 mg nebo 50 mg jednou denně (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin je doporučená zahajovací dávka 50 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 100 mg (viz bod 5.2).

Abrocitinib nebyl zkoumán u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) léčených náhradou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (Child Pugh A) nebo středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Abrocitinib je kontraindikován u pacientů s těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Doporučená dávka u pacientů ve věku 65 let a starších je 100 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cibinco u dětí mladších než 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Přípravek Cibinco byl studován u dospívajících ve věku 12-18 let. Vzhledem k nálezům na kostech dospívajících potkanů (v porovnání s 3měsíčním dítětem) (viz bod 5.3) jsou ještě potřeba další dlouhodobé údaje o růstu dospívajících, aby bylo možné potvrdit přínosy převažující nad riziky. Aktuálně dostupné údaje jsou v uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se má užívat perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla, každý den přibližně ve stejnou dobu.

U pacientů, u kterých se vyskytuje nauzea, může užívání tablet s jídlem nauzeu zmírnit.

Tablety se mají polykat vcelku a zapít vodou, nemají se dělit, drtit ani žvýkat, protože tyto způsoby užívání nebyly v klinických studiích zkoumány.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní závažné systémové infekce včetně tuberkulózy (TBC) (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Abrocitinib lze u následujících pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby:

- pacienti ve věku 65 let a starší;
- pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory (např. pacienti, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky);
- pacienti s rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignita v anamnéze).

Infekce/závažné infekce

U pacientů léčených abrocitinibem byly hlášeny závažné infekce. V klinických studiích byly nejčastější závažné infekce virem herpes simplex, herpes zoster a pneumonie (viz bod 4.8).

Protože u starších pacientů a u diabetických populací obecně existuje vyšší incidence infekcí, je třeba dbát při léčbě starších pacientů a pacientů s diabetem opatrnosti. U pacientů ve věku 65 let a starších se má abrocitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 4.2).

Léčba se nesmí zahájit u pacientů s aktivní závažnou systémovou infekcí (viz bod 4.3).

Před zahájením podávání abrocitinibu je nutné zvážit rizika a přínosy léčby u pacientů:

- s chronickou nebo rekurentní infekcí,
- s expozicí TBC,
- se závažnými nebo oportunními infekcemi v anamnéze,
- bydlícími v oblastech nebo cestujícími do oblastí s endemickou TBC nebo s endemickými mykózami nebo
- se základními onemocněními s možnou predispozicí k infekcím.

Pacienti mají být během léčby a po léčbě abrocitinibem pečlivě monitorováni z hlediska vývoje známek a příznaků infekce. Pacient, u kterého se během léčby vyvine nová infekce, má být podroben okamžitému a kompletnímu diagnostickému testování a má u něj být zahájena vhodná antimikrobiální léčba. Pokud pacient neodpovídá na běžnou léčbu, má být pečlivě monitorován a léčba přípravkem má být dočasně přerušena.

Tuberkulóza

V klinických studiích s abrocitinibem byla pozorována tuberkulóza. Pacienti mají být před zahájením léčby podrobeni screeningu na TBC a u pacientů ve vysoce endemických oblastech se má zvážit každoroční screening na TBC. Abrocitinib se nesmí podávat pacientům s aktivní TBC (viz bod 4.3). U pacientů s nově diagnostikovanou latentní TBC nebo s dříve neléčenou latentní TBC má být před zahájením léčby zahájena preventivní léčba latentní TBC.

Reaktivace virů

V klinických studiích byla hlášena reaktivace virů včetně reaktivace herpetických virů (např. herpes zoster, herpes simplex) (viz bod 4.8). Míra výskytu infekcí virem herpes zoster byla vyšší u pacientů, kteří byli léčeni dávkou 200 mg, u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů s výskytem herpes zoster v anamnéze, u pacientů s potvrzeným $ALC < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ před touto příhodou a u pacientů se závažnou atopickou dermatitidou ve výchozím stavu (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, má se zvážit dočasné přerušování léčby až do odeznění epizody.

Screening na virovou hepatitidu má být proveden podle klinických metodických pokynů před zahájením léčby a během léčby. Pacienti s prokázanou aktivní hepatitidou B nebo infekcí virem hepatitidy C (pozitivní PCR test na virus hepatitidy C) byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.2). Pacienti s negativním testem na povrchový antigen hepatitidy B, s pozitivním testem na protilátky proti core antigenu hepatitidy B a pozitivním testem na protilátky proti povrchovému antigenu hepatitidy B byli testováni na DNA viru hepatitidy B (HBV). Pacienti, kteří měli DNA HBV nad dolním limitem kvantifikace (LLQ), byli vyloučeni. Pacienti, kteří měli DNA HBV negativní nebo pod LLQ, mohli zahájit léčbu; u těchto pacientů byla monitorována DNA HBV. Pokud je detekována DNA HBV, má být konzultován hepatolog.

Vakcinace

Nejsou dostupné žádné údaje o odpovědi na vakcinaci u pacientů léčených abrocitinibem. Během léčby a bezprostředně před léčbou se nemají používat živé atenuované vakcíny. Doporučuje se, aby před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem byla provedena kompletní vakcinace podle aktuálně platných doporučených pokynů k imunizaci včetně profylaktické vakcinace proti herpes zoster.

Žilní tromboembolismus (VTE)

U pacientů léčených abrocitinibem byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) (viz bod 4.8).

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (dalšího inhibitoru JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorován na dávce závislý vyšší výskyt VTE včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE).

Vyšší výskyt VTE byl pozorován u abrocitinibu 200 mg v porovnání s abrocitinibem 100 mg.

U pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo rizikovými faktory malignity (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)“ a „Malignita“) se má abrocitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

U pacientů s jinými známými rizikovými faktory VTE, než jsou kardiovaskulární rizikové faktory nebo rizikové faktory malignity, se má abrocitinib používat s opatrností. Mezi rizikové faktory jiné než kardiovaskulární rizikové faktory nebo rizikové faktory malignity patří předchozí VTE, velké

chirurgické výkony, imobilizace, užívání kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie, vrozená koagulopatie.

V průběhu léčby abrocitinibem je nutné pravidelně vyhodnocovat, zda u pacienta nedošlo ke změnám v riziku VTE.

Pacienty vykazující známky a příznaky VTE je třeba ihned vyšetřit a je třeba ukončit podávání abrocitinibu u pacientů s podezřením na VTE bez ohledu na dávku.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)

U pacientů užívajících abrocitinib byly pozorovány příhody MACE.

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (dalšího inhibitoru JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorován vyšší výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu (IM) a nefatální cévní mozková příhoda.

Proto u pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky, a pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory se má abrocitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

Malignita (vyjma nemelanomového kožního nádoru [NMSC])

U pacientů dostávajících inhibitory JAK, včetně abrocitinibu, byl hlášen výskyt lymfomu a dalších malignit.

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (dalšího inhibitoru JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomového kožního nádoru (NMSC).

U abrocitinibu 200 mg byl pozorován vyšší výskyt malignit (vyjma nemelanomového kožního nádoru, NMSC) v porovnání s abrocitinibem 100 mg.

U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky, nebo pacientů s jinými rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignity v anamnéze) se má abrocitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

Nemelanomový kožní nádor

U pacientů užívajících abrocitinib byly hlášeny NMSC. U všech pacientů, zejména u těch se zvýšeným rizikem kožního nádoru, se doporučuje provádět pravidelná kožní vyšetření.

Hematologické abnormality

Potvrzený ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ a počet trombocytů $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ byly v klinických studiích pozorovány u méně než 0,5 % pacientů (viz bod 4.8). Léčba abrocitinibem nemá být zahájena u pacientů s počtem trombocytů $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, ANC $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo u pacientů, kteří mají hodnotu hemoglobinu $< 10 \text{ g/dl}$ (viz bod 4.2). Kompletní krevní obraz má být kontrolován za 4 týdny po zahájení léčby a poté v rámci rutinního sledování pacienta (viz tabulka 1).

Lipidy

U pacientů léčených abrocitinibem byly v porovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo, hlášeny případy zvýšení lipidových parametrů závislého na dávce (viz bod 4.8). Lipidové parametry mají být vyhodnoceny přibližně za 4 týdny po zahájení léčby a dále podle rizika kardiovaskulárních onemocnění u pacienta (viz tabulka 1). Vliv zvýšení těchto lipidových parametrů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven. Pacienti s abnormálními lipidovými parametry mají být s ohledem na známá kardiovaskulární rizika související s hyperlipidemií dále monitorováni a léčeni podle klinických doporučených postupů.

Starší pacienti

Bezpečnostní profil pozorovaný u starších pacientů byl podobný jako u dospělé populace, s těmito výjimkami: pacienti ve věku 65 let a vyšším ukončili ve vyšším podílu účast v klinických studiích a byl u nich pravděpodobnější výskyt závažných nežádoucích účinků v porovnání s mladšími pacienty; u pacientů ve věku 65 let a vyšším byla vyšší pravděpodobnost vývoje nízkých hodnot trombocytů a ALC; incidence onemocnění virem herpes zoster u pacientů ve věku 65 let a vyšším byla vyšší než u mladších pacientů (viz bod 4.8). O pacientech ve věku 75 let a vyšším jsou k dispozici omezené údaje.

Použití u pacientů ve věku 65 let a starších

Vzhledem ke zvýšenému riziku MACE, malignit, závažných infekcí a mortality z jakékoli příčiny pozorované v rozsáhlé randomizované studii tofacitinibu (dalšího inhibitoru JAK) u pacientů ve věku 65 let a starších se má abrocitinib u těchto pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

Imunosupresivní stavy nebo imunosupresiva

Pacienti s imunodeficitními poruchami a s příbuzným v první linii s vrozenou imunodeficiencí byli z klinických studií vyloučeni a o těchto pacientech nejsou k dispozici žádné údaje.

Kombinace s biologickými imunomodulátory, silnými imunosupresivy, jako je cyklosporin nebo jiné inhibitory Janusovy kinázy (JAK), nebyly zkoumány. Jejich souběžné použití s abrocitinibem se nedoporučuje, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese.

Pomocné látky

Monohydrát laktosy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku abrocitinibu

Abrocitinib je metabolizován převážně enzymy CYP2C19 a CYP2C9 a v menší míře enzymy CYP3A4 a CYP2B6 a jeho aktivní metabolity se vylučují ledvinami a jsou substráty transportérů organických aniontů 3 (OAT3). Proto může být expozice abrocitinibu a/nebo jeho aktivním metabolitům ovlivněna léčivými přípravky, které jsou inhibitory nebo induktory těchto enzymů a transportéru. Úprava dávky podle potřeby je navržena v bodě 4.2.

Souběžné podávání s inhibitory CYP2C19/CYP2C9

Když byl podáván abrocitinib v dávce 100 mg souběžně s fluvoxaminem (silným inhibitorem CYP2C19 a středně silným inhibitorem CYP3A) nebo s flukonazolem (silným inhibitorem CYP2C19, středně silným inhibitorem CYP2C9 a CYP3A), zvýšila se míra expozice aktivní části abrocitinibu (viz bod 5.2) v porovnání s podáním abrocitinibu samotného o 91 %, resp. o 155 % (viz bod 4.2).

Souběžné podávání s induktory CYP2C19/CYP2C9

Podání 200 mg abrocitinibu po několika dávkách s rifampicinem, silným induktorem enzymů CYP, vedlo ke snížení expozice aktivní části abrocitinibu přibližně o 56 % (viz bod 4.2).

Souběžné podávání s inhibitory OAT3

Když byl podáván abrocitinib v dávce 200 mg souběžně s probenecidem, inhibitorem OAT3, zvýšila se expozice aktivní části abrocitinibu přibližně o 66 %. To není klinicky významné a není potřebná úprava dávky.

Souběžné podávání s přípravky zvyšujícími žaludeční pH

Když byl podáván abrocitinib v dávce 200 mg souběžně s famotidinem, antagonistou H₂ receptoru, v dávce 40 mg, snížila se maximální expozice aktivní části abrocitinibu přibližně o 35 %. Účinek zvýšení žaludečního pH antacidy, antagonisty H₂ receptorů (famotidinem) nebo inhibitory protonové pumpy (omeprazole) na farmakokinetiku abrocitinibu nebyl zkoumán a může být podobný účinku, který byl pozorován u famotidinu. U pacientů, kteří souběžně užívají přípravky zvyšující žaludeční pH, je proto vhodné zvážit podávání vyšší dávky 200 mg denně, protože může dojít ke snížení účinku abrocitinibu.

Potenciál abrocitinibu ovlivnit farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ve studiích interakcí s perorálními antikoncepčními prostředky (např. ethinylestradiolem/levonorgestremem) nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky abrocitinibu.

In vitro je abrocitinib inhibitor P-glykoproteinů (P-gp). Souběžné podání dabigatran-etexilátu (substrátu P-gp) s jednou dávkou 200 mg abrocitinibu zvýšilo AUC_{inf} a C_{max} dabigatranu v porovnání s podáním samotného dabigatran-etexilátu přibližně o 53 %, resp. 40 %. Při souběžném podávání abrocitinibu s dabigatranem je nutná opatrnost. Účinek abrocitinibu na farmakokinetiku jiných substrátů P-gp nebyl hodnocen. Je nutná opatrnost, protože může dojít ke zvýšení koncentrace substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem, jako je digoxin.

In vitro je abrocitinib inhibitor enzymu CYP2C19. Souběžné podání abrocitinibu v dávce 200 mg jednou denně s jednorázovou dávkou 10 mg omeprazolu zvýšilo AUC_{inf} a C_{max} omeprazolu přibližně o 189 %, resp. 134 %, což naznačuje, že abrocitinib je středně silný inhibitor enzymu CYP2C19. Při podání abrocitinibu souběžně s přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou primárně metabolizovány enzymem CYP2C19 (např. s-mefenytinem a klopidogrelem), je nutná opatrnost. U jiných přípravků primárně metabolizovaných enzymem CYP2C19 (např. citalopramu, klobazamu, escitalopramu a selumetinibu) může být nutná úprava dávky v souladu s příslušnými informacemi o přípravku.

Souběžné podání abrocitinibu v dávce 200 mg jednou denně s jednorázovou dávkou 100 mg kofeinu zvýšilo AUC_{inf} kofeinu o 40 % a nemělo žádný účinek na C_{max}, což naznačuje, že abrocitinib je mírný inhibitor enzymu CYP1A2. Obecnou úpravu dávky nelze doporučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se má doporučit, aby během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přípravku Cibinqo používaly účinnou antikoncepci. Ženám ve fertilním věku se má doporučit plánování těhotenství a prevence početí.

Těhotenství

Údaje o podávání abrocitinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech byla zjištěna reprodukční toxicita. Bylo prokázáno, že abrocitinib způsobuje u březích potkanů a králíků embryofetální letalitu, u plodů březích potkanů a králíků způsobuje změny na skeletu a u potkanů ovlivňuje porod a peri-/postnatální vývoj (viz bod 5.3). Přípravek Cibinqo je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o přítomnosti abrocitinibu v lidském mateřském mléce, o účincích na kojené děti či účincích na tvorbu mléka. Abrocitinib byl vylučován do mléka laktujících potkanů. Riziko pro novorozence/kojenec nelze vyloučit a podávání přípravku Cibinqo je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že perorální podávání přípravku Cibinqo může vést u žen ve fertilním věku k dočasně snížené fertilitě. Účinky na fertilitu samic potkanů byly reverzibilní a odezněly za 1 měsíc po ukončení perorálního podávání abrocitinibu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cibinqo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou nauzea (15,1 %), bolest hlavy (7,9 %), akné (4,8 %), herpes simplex (4,2 %), zvýšená kreatinfosfokináza v krvi (3,8 %), zvracení (3,5 %), závrať (3,4 %) a bolest v horní polovině břicha (2,2 %). Nejčastější závažné nežádoucí účinky jsou infekce (0,3 %) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V klinických studiích atopické dermatitidy bylo abrocitinibem léčeno celkem 3 582 pacientů. Z tohoto počtu bylo 2 784 pacientů (což představuje 3 006 pacientoroků expozice) léčeno abrocitinibem ve stálém dávkovacím režimu v dávce buď 100 mg (1 023 pacientů), nebo 200 mg (1 761 pacientů). 1 451 pacientů dosáhlo alespoň 48 týdnů expozice. Bylo integrováno pět placebem kontrolovaných studií (703 pacientů s dávkou 100 mg jednou denně, 684 pacientů s dávkou 200 mg jednou denně a 438 pacientům bylo podáváno placebo) k vyhodnocení bezpečnosti abrocitinibu v porovnání s placebem po dobu až 16 týdnů.

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích atopické dermatitidy a prezentovány podle tříd orgánových systémů a frekvence za použití těchto kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Herpes simplex ^a Herpes zoster ^b	Pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie Lymfopenie
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie ^c
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať	
Cévní poruchy			Žilní tromboembolismus ^d
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení Bolest v horní polovině břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné	
Vyšetření		Zvýšení kreatinfosfokinázy na > 5 × ULN ^e	

- Herpes simplex zahrnuje orální herpes, oční herpes simplex, genitální herpes a herpetickou dermatitidu.
- Herpes zoster zahrnuje oční herpes zoster.
- Hyperlipidemie zahrnuje dyslipidemii a hypercholesterolemii.
- Žilní tromboembolismus zahrnuje plicní embolii a hlubokou žilní trombózu.
- Zahrnuje změny zjištěné laboratorním vyšetřením (viz text níže).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích v trvání až 16 týdnů byly infekce hlášeny u 27,4 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, a u 34,9 % a 34,8 % pacientů léčených abrocitinibem 100 mg, resp. 200 mg. Infekce byly většinou lehké nebo středně závažné. Procentuální podíly pacientů, u nichž byly hlášeny nežádoucí účinky související s infekcí, byly ve skupinách s 200 mg a se 100 mg v porovnání s placebem: herpes simplex (4,2 % a 2,8 % oproti 1,4 %), herpes zoster (1,2 % a 0,6 % oproti 0 %), pneumonie (0,1 % a 0,1 % oproti 0 %). Herpes simplex byl častější u pacientů s herpes simplex nebo s eczema herpeticum v anamnéze. Většina případů infekce herpes zoster postihovala jediný dermatom a nebyla závažná. Většina oportunních infekcí byly případy herpes zoster (0,61 na 100 pacientoroků ve skupině s abrocitinibem v dávce 100 mg a 1,23 na 100 pacientoroků ve skupině s abrocitinibem v dávce 200 mg), většina z nich byly nezávažné kožní infekce postihující více dermatomů. U všech pacientů léčených v klinických studiích se stálými dávkovacími režimy abrocitinibu v dávce 100 mg nebo 200 mg, včetně pacientů léčených v dlouhodobém prodloužení studie, byla incidence herpes zoster u pacientů léčených abrocitinibem v dávce 200 mg (4,83 na 100 pacientoroků) vyšší než u pacientů léčených abrocitinibem v dávce 100 mg (2,39 na 100 pacientoroků). Incidence herpes zoster byla také vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších (HR 3,68), u pacientů s herpes zoster v anamnéze (HR 3,61), u pacientů se závažnou atopickou dermatidou ve výchozím stavu (HR 1,28) a u pacientů s potvrzeným ALC < 1,0 × 10³/mm³ před příhodou herpes zoster (HR 1,84) (viz bod 4.4).

V placebem kontrolovaných studiích v trvání až 16 týdnů byl výskyt závažných infekcí 1,81 na 100 pacientoroků u pacientů, jimž bylo podáváno placebo, 3,32 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 100 mg a 1,12 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 200 mg. U všech pacientů léčených v klinických studiích abrocitinibem ve stálých dávkovacích režimech v dávce 100 mg nebo 200 mg, včetně pacientů léčených v dlouhodobém prodloužení studie, byl výskyt závažných infekcí 2,43 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 100 mg a 2,46 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 200 mg. Nejčastěji hlášené závažné infekce byly herpes simplex, herpes zoster a pneumonie (viz bod 4.4).

Žilní tromboembolismus

U všech pacientů léčených v klinických studiích abrocitinibem ve stálých dávkovacích režimech v dávce 100 mg nebo 200 mg, včetně pacientů léčených v dlouhodobém prodloužení studie, byl výskyt PE 0,17 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 200 mg a 0,08 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 100 mg. Výskyt DVT byl 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené dávkou 200 mg a 0 na 100 pacientoroků ve skupině léčené dávkou 100 mg (viz bod 4.4).

Trombocytopenie

V placebem kontrolovaných studiích v trvání až 16 týdnů docházelo při léčbě k poklesu počtu trombocytů závislém na dávce. Největší účinky na počet trombocytů byly pozorovány do 4 týdnů a poté se počet trombocytů přes pokračující léčbu vrátil na výchozí hodnotu. Potvrzené hodnoty počtu trombocytů $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ byly hlášeny u 0,1 % pacientů s expozicí 200 mg a u 0 pacientů léčených dávkou 100 mg nebo jimž bylo podáváno placebo. Ze všech pacientů léčených v klinických studiích abrocitinibem ve stálých dávkovacích režimech v dávce 100 mg nebo 200 mg, včetně pacientů léčených v dlouhodobém prodloužení studie, byl výskyt potvrzené hodnoty počtu trombocytů $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 0,17 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 200 mg a 0 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 100 mg, a to většinou ve 4. týdnu. U pacientů ve věku 65 let a vyšším byl vyšší výskyt počtu trombocytů $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (viz bod 4.4).

Lymfopenie

V placebem kontrolovaných studiích v trvání až 16 týdnů došlo k potvrzenému ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ u 0,3 % pacientů léčených dávkou 200 mg u 0 % pacientů léčených dávkou 100 mg nebo jimž bylo podáváno placebo. Oba případy se vyskytly v prvních 4 týdnech expozice. Ze všech pacientů léčených v klinických studiích abrocitinibem ve stálých dávkovacích režimech v dávce 100 mg nebo 200 mg, včetně pacientů léčených v dlouhodobém prodloužení studie, byl výskyt potvrzené hodnoty ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 0,56 na 100 pacientoroků pacientů léčených dávkou 200 mg a 0 na 100 pacientoroků u pacientů léčených dávkou 100 mg. Nejvyšší výskyt byl pozorován u pacientů ve věku 65 let a vyšším (viz bod 4.4).

Zvýšení lipidů

V placebem kontrolovaných studiích v trvání až 16 týdnů došlo ve 4. týdnu v porovnání s placebem ke na zvýšení cholesterolu v závislosti na dávce v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-c), celkového cholesterolu a cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-c) a hodnoty zůstaly zvýšené až do poslední návštěvy v období léčby. U pacientů léčených abrocitinibem nedošlo v porovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo, k významné změně v poměru LDL/HDL. K příhodám souvisejícím s hyperlipidemií došlo u 0,4 % pacientů s expozicí abrocitinibu v dávce 100 mg, u 0,6 % pacientů s expozicí dávce 200 mg a u 0 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo (viz bod 4.4).

Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK)

V placebem kontrolovaných studiích v trvání až 16 týdnů došlo k významnému zvýšení hodnot CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) u 1,8 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, u 1,8 % pacientů léčených dávkou 100 mg a u 3,8 % pacientů léčených dávkou 200 mg abrocitinibu. Zvýšení bylo většinou přechodné a v žádném případě nevedlo k ukončení léčby.

Nauzea

V placebem kontrolovaných studiích v trvání až 16 týdnů byla nauzea hlášena u 1,8 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, a u 6,3 %, resp. u 15,1 % pacientů léčených dávkou 100 mg a 200 mg. K ukončení léčby z důvodu nauzey došlo u 0,4 % pacientů léčených abrocitinibem. U pacientů s nauzeou došlo u 63,5 % pacientů k nástupu nauzey v prvním týdnu léčby. Medián trvání nauzey byl 15 dnů. Většina případů byla lehké až středně závažné intenzity.

Pediatrická populace

Ve studiích atopické dermatitidy bylo léčeno abrocitinibem celkem 635 dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let), což reprezentovalo expozici 851,5 pacientoroků. Bezpečnostní profil pozorovaný v klinických studiích atopické dermatitidy u dospívajících byl podobný jako u dospělé populace (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Přípravek Cibinqo byl v klinických studiích podáván v dávce až 800 mg a 400 mg perorálně jednou denně po dobu 28 dnů. Nežádoucí účinky byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými u nižších dávek a nebyly zjištěny žádné specifické formy toxicity. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován z hlediska známek a příznaků nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Léčba má být symptomatická a podpůrná. Pro předávkování tímto léčivým přípravkem neexistuje žádné specifické antidotum.

Farmakokinetické údaje až do jedné perorální dávky 800 mg včetně u zdravých dospělých dobrovolníků ukazují, že více než 90 % podané dávky se pravděpodobně vyloučí do 48 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné dermatologické přípravky, látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů, ATC kód: D11AH08

Mechanismus účinku

Abrocitinib je inhibitor Janusovy kinázy 1 (JAK1). JAK jsou intracelulární enzymy, které přenášejí signály vzniklé při interakcích receptorů cytokinů nebo růstového faktoru na buněčné membráně k ovlivnění buněčných procesů hematopoézy a funkcí buněk imunitního systému. JAK zajišťují fosforylaci a aktivují transduktory signálu a aktivátory transkripce (Signal Transducers and Activators of Transcription – STAT), které modulují intracelulární aktivitu včetně exprese genů. Inhibice JAK1 moduluje signální dráhy zabráněním fosforylace a aktivace STAT.

V biochemických analýzách má abrocitinib selektivitu pro JAK1 vyšší než pro 3 ostatní izoformy JAK, JAK2 (28násobnou), JAK3 (> 340násobnou) a pro tyrosinkinázu 2 (TYK2, 43násobnou). V buněčném prostředí inhibuje přednostně cytokiny navozenou fosforylaci STAT signálními páry zahrnujícími JAK1 a omezuje signalizaci páry JAK2/JAK2 či JAK2/TYK2. Relevance selektivní enzymatické inhibice specifických enzymů JAK pro klinický účinek není v současnosti známá.

Farmakodynamické účinky

Klinické biomarkery

Léčba abrocitinibem byla spojena se snížením sérových biomarkerů zánětu závislých na dávce u atopické dermatitidy [interleukinu-31 (IL-31), interleukinu-22 (IL-22), počtu eosinofilů a TARC (thymus and activation-regulated chemokine)], signalizace JAK1 [počet NK (natural killer) buněk a interferonem gama indukovaný protein 10 (IP-10)] nebo obou [vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hsCRP)]. Tyto změny byly po přerušení léčby reverzibilní.

Průměrný absolutní počet lymfocytů se zvýšil do 2 týdnů po zahájení léčby abrocitinibem a vrátil se na výchozí hodnotu do 9 měsíců léčby. U většiny pacientů zůstal ALC v referenčním rozsahu. Léčba

abrocitinibem byla spojena s na dávce závislým zvýšením počtu B buněk a s na dávce závislým snížením počtu NK buněk. Klinický význam těchto změn počtu B buněk a NK buněk není známý.

Srdeční elektrofyziologie

Účinek abrocitinibu na interval QTc byl zkoumán u subjektů, jimž byla podána jedna supratherapeutická dávka abrocitinibu 600 mg v tzv. „thorough QT studii“ kontrolované placebem a pozitivními případy. U abrocitinibu byl pozorován na koncentraci závislý účinek prodloužení QTc; průměrné (90% interval spolehlivosti) prodloužení intervalu QTc bylo 6,0 (4,52, 7,49) ms, což naznačuje nepřítomnost klinicky významného účinku abrocitinibu v testované dávce na interval QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost abrocitinibu v monoterapii a v kombinaci se základními lokálními léčivými přípravky byly hodnoceny po dobu 12–16 týdnů u 1 616 pacientů ve 3 pivotních randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze 3 (MONO-1, MONO-2 a COMPARE). Kromě toho byly hodnoceny účinnost a bezpečnost abrocitinibu v monoterapii po dobu 52 týdnů (s možností záchranné léčby u pacientů se vzplanutím) u 1 233 pacientů ve dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 3 s indukční léčbou a randomizovaným vysazením (REGIMEN). Pacienti v těchto 4 studiích byli ve věku 12 let a starší, se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou definovanou jako skóre celkového hodnocení zkoušejícím (Investigator's Global Assessment – IGA) ≥ 3 , skóre plochy a závažnosti ekzému (Eczema Area and Severity Index – EASI) ≥ 16 , postižení povrchu těla (BSA) ≥ 10 % a hodnota ≥ 4 na numerické hodnotící škále pro maximální pruritus (Peak Pruritus Numerical Rating Scale – PP-NRS) ve výchozím stavu, před randomizací. Pro zařazení byli způsobilí pacienti, u kterých dříve došlo k nedostatečné odpovědi, u kterých byla lokální léčba ze zdravotních důvodů nežádoucí nebo kteří dostávali systémovou léčbu. Všichni pacienti, kteří dokončili účast v základních studiích, byli způsobilí k zařazení do dlouhodobého prodloužení studie EXTEND.

Výchozí charakteristiky

V placebem kontrolovaných studiích (MONO-1, MONO-2, COMPARE) a ve studii s nezaslepenou indukční léčbou a randomizovaným vysazením (REGIMEN) bylo ve všech léčebných skupinách 41,4 % až 51,1 % žen, 59,3 % až 77,8 % bělochů, 15,0 % až 33,0 % Asiatů, 4,1 % až 8,3 % černochů, a průměrný věk byl 32,1 až 37,7 let. Do těchto studií bylo zařazeno celkem 134 pacientů ve věku 65 let a starších. V těchto studiích mělo 32,2 % až 40,8 % pacientů výchozí skóre IGA 4 (závažná atopická dermatitida) a 41,4 % až 59,5 % pacientů bylo na atopickou dermatitidu dříve léčeno systémovou léčbou. Výchozí průměrné skóre EASI bylo v rozmezí od 28,5 až 30,9, výchozí hodnota PP-NRS byla v rozmezí od 7,0 do 7,3 a výchozí dermatologický index kvality života (DLQI) byl v rozmezí od 14,4 do 16,0.

Klinická odpověď

Studie s 12týdenní monoterapií (MONO-1, MONO-2) a s 16týdenní kombinovanou terapií (COMPARE)

Ve 12. týdnu a v 16. týdnu dosáhl obou primárních cílových ukazatelů IGA 0 nebo 1 a/nebo EASI-75 významně větší podíl pacientů při léčbě abrocitinibem v dávce 100 mg nebo 200 mg jednou denně v porovnání s podáváním placeba (viz tabulka 3 a tabulka 4).

V porovnání s placebem dosáhl zlepšení alespoň o 4 body na PP-NRS významně větší podíl pacientů při léčbě abrocitinibem v dávce 100 mg nebo 200 mg jednou denně. Toto zlepšení bylo pozorováno již od 2. týdne a trvalo až do 12. týdne (obrázek 1).

Ve studii COMPARE byla ve 2. týdnu prokázána superiorita abrocitinibu 200 mg v porovnání s dupilumabem, co se týče podílu pacientů, kteří dosáhli zlepšení alespoň o 4 body na PP-NRS, přičemž významně vyšší odpověď ve svědění byla pozorována již od 4. dne po první dávce.

Léčebné účinky v podskupinách (např. podle tělesné hmotnosti, věku, pohlaví, rasy a předchozí systémové léčby imunosupresivou) odpovídaly ve studiích MONO-1, MONO-2 a COMPARE výsledkům v celkové hodnocené populaci.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti abrocitinibu v monoterapii ve 12. týdnu

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

Vysvětlivky: CI = interval spolehlivosti; EASI = skóre plochy a závažnosti ekzému; IGA = celkové hodnocení zkoušejícím; n = počet randomizovaných pacientů; PBO = placebo; PP-NRS = numerická hodnotící škála pro maximální pruritus.

- Respondéři podle IGA byli pacienti s nulovým skóre IGA (0) nebo blízkým nule (1) (na 5bodové stupnici) a se snížením od výchozího stavu o ≥ 2 body.
- Respondéři podle EASI-75 byli pacienti s $\geq 75\%$ zlepšením EASI od výchozího stavu.
- Respondéři podle PP-NRS4 byli pacienti s ≥ 4 bodovým zlepšením na PP-NRS od výchozího stavu.
- Abrocitinib použitý v monoterapii.
- Statisticky významné s korekcí na multiplicitu v porovnání s placebem.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti abrocitinibu v kombinaci s lokální léčbou ve 12. týdnu a v 16. týdnu

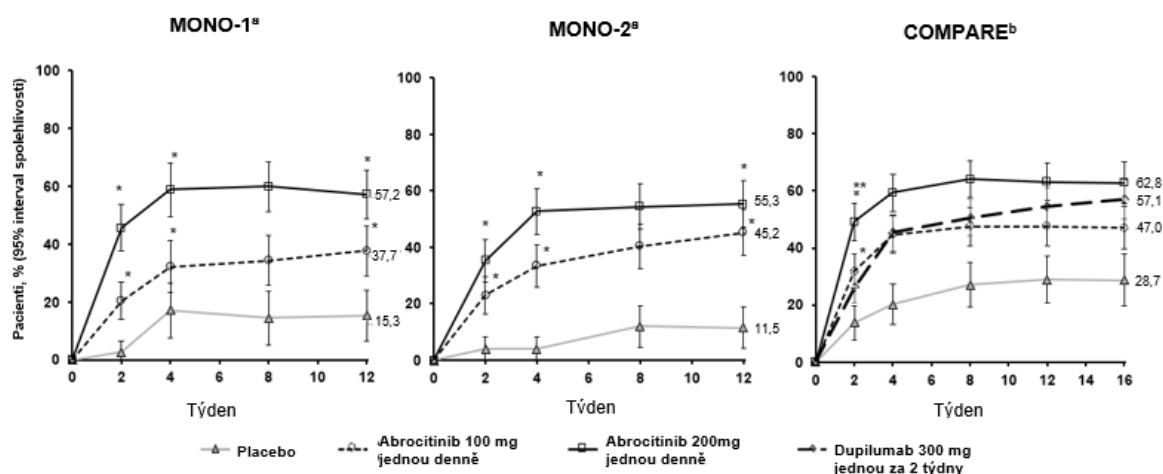
	COMPARE ^d							
	12. týden				16. týden			
	Abrocitinib + lokální přípravky		PBO + lokální přípravky n = 131	DUP + lokální přípravky n = 243	Abrocitinib + lokální přípravky		PBO + lokální přípravky n = 131	DUP + lokální přípravky n = 243
	200 mg jednou denně n = 226	100 mg jednou denně n = 238			200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

Vysvětlivky: CI = interval spolehlivosti; DUP = dupilumab; EASI = skóre plochy a závažnosti ekzému; IGA = celkové hodnocení zkoušejícím; n = počet randomizovaných pacientů; PBO = placebo; PP-NRS = numerická hodnotící škála pro maximální pruritus.

- Respondéři podle IGA byli pacienti s nulovým skóre IGA (0) nebo blízkým nule (1) (na 5bodové stupnici) a se snížením od výchozího stavu o ≥ 2 body.
- Respondéři podle EASI-75 byli pacienti s $\geq 75\%$ zlepšením EASI od výchozího stavu.
- Respondéři podle PP-NRS4 byli pacienti s ≥ 4 bodovým zlepšením na PP-NRS od výchozího stavu.
- Abrocitinib použitý v kombinaci s lokální léčbou.
- Statisticky významné s korekcí na multiplicitu oproti placebo.

Podíl pacientů, kteří dosáhli PP-NRS4 v průběhu doby ve studiích MONO-1, MONO-2 a COMPARE, je uveden na obrázku 1.

Obrázek 1. Podíl pacientů, kteří dosáhli v průběhu doby ve studiích MONO-1, MONO-2 a COMPARE PP-NRS4



Vysvětlivky: PP-NRS = numerická hodnotící škála pro maximální pruritus.

Respondéři podle PP-NRS4 byli pacienti s ≥ 4 bodovým zlepšením na PP-NRS od výchozího stavu.

a. Abrocitinib použitý v monoterapii.

b. Abrocitinib použitý v kombinaci s lokální léčbou léčivým přípravkem.

* Statisticky významné s korekcí na multiplicitu oproti placebu.

** Statisticky významné s korekcí na multiplicitu oproti dupilumabu.

Výsledky související se zdravotním stavem

V obou studiích, ve kterých byl abrocitinib použit v monoterapii (MONO-1 a MONO-2), a ve studii, ve které byl abrocitinib použit v kombinované léčbě (COMPARE), abrocitinib v porovnání s placebem ve 12 týdnech významně zlepšil výsledky hlášené pacientem včetně svědění, spánku (VAS spánku SCORAD), příznaků AD (POEM), kvality života (DLQI) a příznaků úzkosti a deprese (HADS), které nebyly korigovány na multiplicitu (viz tabulka 5).

Tabulka 5. Pacientem hlášené výsledky abrocitinibu v monoterapii a v kombinaci s lokální léčbou ve 12. týdnu

	Monoterapie						Kombinovaná léčba		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg jednou denně	100 mg jednou denně	PBO	200 mg jednou denně	100 mg jednou denně	PBO	200 mg jednou denně + lokální přípravky	100 mg jednou denně + lokální přípravky	PBO + lokální přípravky
n	154	156	77	155	158	78	226	238	131
VAS spánku SCORAD, změna od výchozího stavu (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)
Zlepšení DLQI o ≥ 4 body, % respondérů	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
POEM, změna od výchozího stavu (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)
Úzkost v HADS, změna od výchozího stavu (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)
Deprese v HADS, změna od výchozího stavu (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)

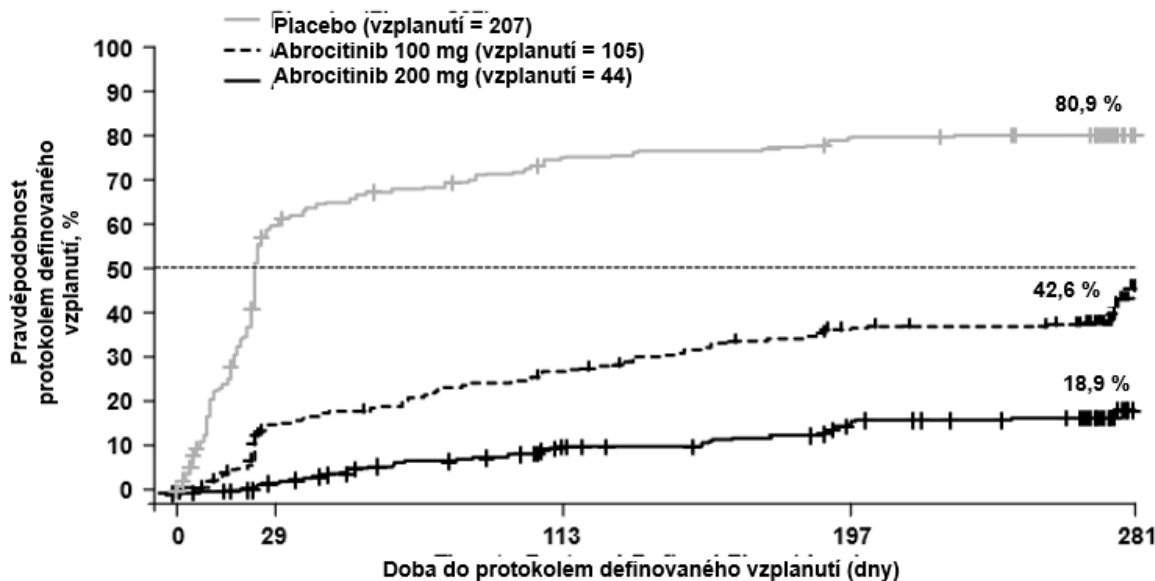
CI = interval spolehlivosti; DLQI = dermatologický index kvality života; HADS = stupnice příznaků úzkosti a deprese při hospitalizaci; n = počet randomizovaných pacientů; PBO = placebo; POEM = míra ekzému zaměřená na pacienta; SCORAD = SKÓRování AD; VAS = vizuální analogová stupnice.
*Statisticky významné bez úpravy na multiplicitu.

Studie s nezaslepenou indukční léčbou s randomizovaným vysazením (REGIMEN)

Ve 12týdenní indukční fázi dostávalo nezaslepený abrocitinib v dávce 200 mg jednou denně celkem 1 233 pacientů. Z těchto pacientů splnilo kritéria jako respondéři (definovaná jako dosažení odpovědi podle IGA [0 nebo 1] a EASI-75) 798 pacientů (64,7 %), kteří byli randomizováni k podávání placeba (267 pacientů), k abrocitinibu v dávce 100 mg jednou denně (265 pacientů) nebo k abrocitinibu v dávce 200 mg jednou denně (266 pacientů).

Trvalá léčba (200 mg trvale) a indukční-udržovací léčba (200 mg po dobu 12 týdnů a poté 100 mg) zabránily vzplanutí s 81,1%, resp. s 57,4% pravděpodobností, v porovnání s 19,1% pravděpodobností u pacientů, kterým byla po 12týdenním indukčním období léčba vysazena (byli randomizováni k placebu). Tři sta padesát jedna pacientů (351) včetně 16,2 % pacientů s dávkou 200 mg, 39,2 % pacientů s dávkou 100 mg a 76,4 % pacientů s placebem dostali jako záchrannou léčbu 200 mg abrocitinibu v kombinaci s lokální léčbou.

Obrázek 2. Doba do protokolem definovaného vzplanutí



Abrocitinib použitý v monoterapii.

Protokolem definované vzplanutí = snížení odpovědi EASI nejméně o 50 % ve 12. týdnu a skóre IGA 2 nebo vyšší.

Pravděpodobnost s korekcí na multiplicitu $p < 0,0001$ u 200 mg oproti placebo; u 100 mg oproti placebo; u 200 mg oproti 100 mg.

Dlouhodobá účinnost

Způsobilí pacienti, kteří dokončili úplné období léčby v základní kvalifikační studii (např. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), byli zvažováni k zařazení do dlouhodobého prodloužení studie EXTEND. Ve studii EXTEND pacienti dostávali abrocitinib se základní lokální léčbou léčivým přípravkem nebo bez ní. Pacienti, kteří byli dříve v základních studiích randomizováni k léčivému přípravku v dávce 100 mg nebo 200 mg jednou denně, pokračovali ve studii EXTEND se stejnou dávkou jako v základní studii. Ve studii EXTEND pacienti dostávali dvojité zaslepenou léčbu až do dokončení základní studie, a poté pacienti dostávali jednoduše zaslepenou léčbu (přidělená léčba byla známa zkoušejícím, ale nikoli pacientům).

Z pacientů, kteří po 12 týdnech léčby dosáhli odpovědi a vstoupili do studie EXTEND, si většina zachovala odpověď v 96. týdnu kumulativní léčby u obou dávek abrocitinibu [64%, resp. 72% odpověď u IGA (0 nebo 1), 87%, resp. 90% odpověď u EASI-75 a 75%, resp. 80% odpověď u PP-NRS4 při dávce 100 mg jednou denně, resp. 200 mg jednou denně].

Z pacientů, kteří po 12 týdnech léčby nedosáhli odpovědi a vstoupili do studie EXTEND, dosáhla odpovědi s opožděným nástupem do 24. týdne (od výchozího stavu) část pacientů s trvalou léčbou abrocitinibem [25%, resp. 29% odpověď u IGA (0 nebo 1) a 50%, resp. 57% odpověď u EASI-75 při dávce 100 mg jednou denně, resp. 200 mg jednou denně]. U pacientů, kteří dosáhli ve 12. týdnu částečné odpovědi, byla větší pravděpodobnost dosažení léčebného přínosu ve 24. týdnu než u pacientů bez odpovědi v 12. týdnu.

Pacienti, kteří ve studii COMPARE dostávali dupilumab a poté vstoupili do studie EXTEND, byli po vstupu do studie EXTEND randomizováni buď k 100 mg, nebo ke 200 mg abrocitinibu jednou denně. U nonrespondérů na dupilumab dosáhla podstatná část pacientů odpovědi za 12 týdnů po převedení na abrocitinib [34%, resp. 47% odpověď u IGA (0 nebo 1) a 68%, resp. 80% odpověď u EASI-75 při dávce 100 mg jednou denně, resp. 200 mg jednou denně].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s abrocitinibem v léčbě atopické dermatitidy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Účinnost a bezpečnost abrocitinibu v monoterapii byly hodnoceny ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze 3 (MONO-1, MONO-2), do kterých bylo zařazeno 124 pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let. Účinnost a bezpečnost byly také hodnoceny ve studii s nezaslepenou indukční léčbou a randomizovaným vysazením (REGIMEN), do které bylo zařazeno 246 pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let. V těchto studiích odpovídaly výsledky v podskupině dospívajících výsledkům v celkové hodnocené populaci.

Účinnost a bezpečnost abrocitinibu v kombinaci se základní medikamentózní lokální léčbou byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 3 TEEN. Do studie bylo zařazeno 287 pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let se středně závažnou až závažnou atopickou dermatidou definovanou jako skóre IGA ≥ 3 , skóre EASI ≥ 16 , postižení BSA ≥ 10 % a PP-NRS ≥ 4 při návštěvě ve výchozím stavu před randomizací. Pro zařazení byli způsobilí pacienti, u kterých dříve došlo k nedostatečné odpovědi nebo kteří byli léčeni systémovou léčbou.

Výchozí charakteristiky

Ve studii TEEN bylo ve všech léčebných skupinách 49,1 % žen, 56,1 % bělochů, 33,0 % Asiatů a 6,0 % černošských pacientů. Medián věku byl 15 let a podíl pacientů se závažnou atopickou dermatidou (IGA 4) byl 38,6 %.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti u dospívajících ve studii TEEN

	TEEN ^d		
	Abrocitinib		PBO n = 96
	200 mg jednou denně n = 96	100 mg jednou denně n = 95	
IGA 0 nebo 1 ^a % respondérů (95% CI)	46,2 ^e (36,1; 56,4)	41,6 ^e (31,3; 51,8)	24,5 (15,8; 33,2)
EASI-75 ^b % respondérů (95% CI)	72,0 ^e (62,9; 81,2)	68,5 ^e (58,9; 78,2)	41,5 (31,5; 51,4)
PP-NRS4 ^c % respondérů (95% CI)	55,4 ^e (44,1; 66,7)	52,6 (41,4; 63,9)	29,8 (20,0; 39,5)

Vysvětlivky: CI = interval spolehlivosti; EASI = skóre plochy a závažnosti ekzému; IGA = celkové hodnocení zkoušejícím; n = počet randomizovaných pacientů; PBO = placebo; PP-NRS = numerická hodnotící škála pro maximální pruritus.

- Respondéři podle IGA byli pacienti s nulovým skóre IGA (0) nebo blízkým nule (1) (na 5bodové stupnici) a se snížením od výchozího stavu o ≥ 2 body.
- Respondéři podle EASI-75 byli pacienti s ≥ 75 % zlepšením EASI od výchozího stavu.
- Respondéři podle PP-NRS4 byli pacienti s ≥ 4 bodovým zlepšením na PP-NRS od výchozího stavu.
- Abrocitinib použitý v kombinaci s lokální léčbou léčivým přípravkem.
- Statisticky významné s korekcí na multiplicitu oproti placebu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Abrocitinib se při perorální absorpci dobře vstřebává v množství více než 91 % a má absolutní perorální biologickou dostupnost přibližně 60 %. Perorální absorpce abrocitinibu je rychlá a vrcholných koncentrací v plazmě se dosahuje do 1 hodiny. Koncentrace abrocitinibu v ustáleném stavu je dosaženo do 48 hodin po podání jednou denně. C_{max} i AUC abrocitinibu se zvyšovaly úměrně v závislosti na dávce až do 200 mg. Podání abrocitinibu s vysoce tučným jídlem nemělo žádný klinicky relevantní účinek na expozici abrocitinibu (AUC a C_{max} se zvýšily o přibližně 26 %, resp. 29 % a T_{max} byl prodloužen o 2 hodiny). V klinických studiích byl abrocitinib podáván bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2).

Distribuce

Po intravenózním podání je distribuční objem abrocitinibu přibližně 100 l. Přibližně 64 % abrocitinibu, 37 % jeho aktivního metabolitu M1 a 29 % jeho aktivního metabolitu M2 je vázáno na plazmatické proteiny. Abrocitinib a jeho aktivní metabolity jsou distribuovány rovnoměrně mezi červené krvinky a plazmu.

Biotransformace

Na metabolismu abrocitinibu se *in vitro* podílí několik enzymů CYP, CYP2C19 (~53 %), CYP2C9 (~30 %), CYP3A4 (~11 %) a CYP2B6 (~6 %). Ve studii s radioaktivním značením u lidí byl abrocitinib nejčastější cirkulující látka, s převážně 3 polárními monohydroxylovanými metabolity označenými jako M1 (3-hydroxypropyl), M2 (2-hydroxypropyl) a M4 (pyrrolidinon pyrimidin). V ustáleném stavu jsou hlavní metabolity M2 a M4, a M1 je vedlejší metabolit. Ze 3 cirkulujících metabolitů mají M1 a M2 podobné profily inhibice JAK jako abrocitinib, M4 však byl farmakologicky inaktivní. Farmakologickou aktivitu abrocitinibu v systémové cirkulaci lze připsat expozici nevázané mateřské sloučenině (~60 %) a také M1 (~10 %) a M2 (~30 %). Součet expozic nevázaného abrocitinibu, M1 a M2, přičemž každá z nich je vyjádřena v molech a korigovaná na relativní účinnost, se nazývá aktivní část abrocitinibu.

Ve studiích interakcí se substráty BCRP a OAT3 (např. rosuvastatinem), MATE1/2K (např. metforminem), CYP3A4 (např. midazolamem) a CYP2B6 (např. efavirenzem) nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky abrocitinibu.

Eliminace

Poločas eliminace abrocitinibu je přibližně 5 hodin. Abrocitinib je eliminován hlavně mechanismy metabolické clearance a méně než 1 % dávky se vylučuje jako nezměněná léčivá látka močí. Metabolity abrocitinibu, M1, M2 a M4 se vylučují hlavně močí a jsou substráty transportéru OAT3.

Zvláštní populace

Tělesná hmotnost, pohlaví, genotyp, rasa a věk

Tělesná hmotnost, pohlaví, genotyp CYP2C19/2C9, rasa a věk neměly klinicky významný vliv na expozici abrocitinibu (viz bod 4.2).

Dospívající (≥ 12 až < 18 let)

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyl u dospívajících v porovnání s dospělými při obvyklé tělesné hmotnosti žádný klinicky významný rozdíl v průměrné expozici abrocitinibu v ustáleném stavu.

Děti (< 12 let)

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Farmakokinetika abrocitinibu u dětí mladších než 12 let nebyla dosud stanovena (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ve studiích s poruchou funkce ledvin měli pacienti s těžkou (eGFR < 30 ml/min) a středně těžkou (eGFR 30 až < 60 ml/min) poruchou funkce ledvin zvýšení AUC_{inf} aktivní části přibližně o 191 %, resp. o 110 % v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min) (viz bod 4.2). Farmakokinetika abrocitinibu nebyla u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin stanovena, avšak na základě výsledků zjištěných v jiných skupinách se u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60 až < 90 ml/min) předpokládá zvýšení expozice aktivní části až o 70 %. Zvýšení až o 70 % není klinicky významné, protože účinnost a bezpečnost abrocitinibu u pacientů s atopickou dermatitidou s lehkou poruchou funkce ledvin (n = 756) byly v klinických studiích fáze 2 a 3

srovnatelné s celkovou populací. eGFR byla u jednotlivých pacientů odhadnuta pomocí rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Abrocitinib nebyl zkoumán u pacientů s ESRD léčených náhradou funkce ledvin (viz bod 4.2). Abrocitinib nebyl hodnocen v klinických studiích fáze 3 u pacientů s atopickou dermatitidou s výchozími hodnotami clearance kreatininu nižšími než 40 ml/min.

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou (Child Pugh A) a středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater měli v porovnání s pacienty s normální jaterní funkcí přibližně 4% snížení, resp. 15% zvýšení AUC_{inf} aktivní části. Tyto změny nejsou klinicky významné a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2). Abrocitinib nebyl v klinických studiích hodnocen u pacientů s těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater (viz bod 4.3) ani u pacientů s pozitivním screeningem na aktivní hepatitidu B či hepatitidu C (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

V neklinických studiích byly pozorovány snížený počet a snížená velikost lymfocytů a/nebo lymfoidní celularity orgánů/tkání imunitního a hematopoetického systému a byly připisovány farmakologickým vlastnostem abrocitinibu (inhibici JAK).

Ve studiích toxicity s podáváním abrocitinibu potkanům ve věku srovnatelném s lidským věkem dospívajících ≥ 12 let po dobu až 1 měsíce byl zjištěn nález mikroskopické kostní dystrofie považovaný za přechodný a reverzibilní a rozmezí expozice, při kterém nebyly zjištěny žádné nálezy na kostech, byl 5,7- až 6,1násobek lidské AUC při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) 200 mg. V 6měsíční studii toxicity nebyly u potkanů zjištěny žádné nálezy při žádné dávce (až 25násobek lidské AUC při MRHD 200 mg). Žádné takové nálezy nebyly zjištěny ani v žádné studii toxicity u makaků jávských (věk srovnatelný s lidským věkem ≥ 8 let; až 30násobek AUC u člověka při MRHD 200 mg).

Genotoxicita

Abrocitinib nebyl mutagenní v testu bakteriální mutagenity (Amesův test). Neměl aneugenické ani klastogenní účinky na základě výsledků mikronukleárního testu kostní dřeně u potkanů *in vivo*.

Karcinogenita

Nebyl zjištěn žádný průkaz tumorigenity u 6měsíčních myší Tg.rasH2 po podávání abrocitinibu v perorální dávce až 75 mg/kg/den, resp. 60 mg/kg/den u myších samic a samců. Ve 2leté studii karcinogenity byla u potkaních samic pozorována vyšší incidence benigních thymomů při nejnižší testované dávce. Nejnižší koncentrace, při které byly pozorovány nežádoucí účinky (LOAEL), je tedy stanovena u samic na expozice rovné 0,6násobku lidské AUC při MRHD 200 mg. U samců byla nejvyšší koncentrace, při které nebyly pozorovány nežádoucí účinky (NOAEL), stanovena na expozice rovné 13násobku lidské AUC při MRHD 200 mg. Relevance benigních thymomů pro člověka není známa.

Reprodukční a vývojová toxicita

Abrocitinib neměl žádné účinky na samčí fertilitu ani na spermatogenezi. Abrocitinib měl za následek účinky na samčí fertilitu (nižší index fertility, nižší počty corpora lutea a míst implantace a postimplantační ztráty), ale při expozicích rovných 1,9násobku lidské AUC při MRHD 200 mg nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu. Účinky vymizely za 1 měsíc po ukončení léčby.

Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly u potkanů ani u králíků pozorovány žádné malformace plodů. Ve studiích embryofetálního vývoje u březích králíků byly pozorovány účinky na embryofetální přežití při nejnižší testované dávce s expozicemi rovnými 0,14násobku lidské AUC nevázané látky při MRHD 200 mg. Byly pozorovány zvýšené incidence vrhů s neosifikovanými falangami na zadních končetinách a tarzálními falangami a falangami na předních končetinách s účinky na falangy na předních končetinách pozorovanými při expozicích rovnými 0,14násobku lidské AUC nevázané látky při MRHD 200 mg.

Ve studiích embryofetálního vývoje u březích potkanů byla sice pozorována zvýšená embryofetální letalita, nebyla však pozorována při expozicích rovných 10násobku lidské AUC při MRHD 200 mg. U plodů byla pozorována zvýšená incidence kostních odchylek, krátkých 13. žeber, zkrácených ventrálních výběžků, ztlustělých žeber a neosifikovaných metatarzů, ale žádné odchylky nebyly pozorovány při expozicích rovných 2,3násobku lidské AUC při MRHD 200 mg.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u březích potkanů měly samice dystokii s protrahovaným porodem, mláďata měla nižší tělesnou hmotnost a kratší postnatální přežití. U samic ani u mláďat nebyla při expozicích rovných 2,3násobku lidské AUC při MRHD 200 mg pozorována žádná mateřská ani vývojová toxicita.

Podání abrocitinibu mladým potkanům (srovnatelným s 3měsíčním dítětem) mělo za následek makroskopické i mikroskopické nálezy na kostech. Když bylo podávání zahájeno v 10. dnu po narození (při expozicích $\geq 0,8$ násobku lidské AUC při MRHD 200 mg), byly pozorovány makroskopické nálezy na kostech (malrotace a/nebo narušené používání předních končetin nebo tlapek, zlomeniny a/nebo abnormality hlavice femuru). Plně reverzibilní po ukončení léčby byly pouze mikroskopické nálezy kostní dystrofie (podobné nálezům u potkanů ve studiích obecné toxicity v trvání až 1 měsíce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E460i)
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E341ii)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Makrogol (E1521)
Triacetin (E1518)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Cibinqo 50 mg potahované tablety

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem obsahující 14 nebo 30 potahovaných tablet.

Blistr z polyvinylidenchloridu (PVDC) s hliníkovou krycí fólií obsahující 7 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 14, 28 nebo 91 potahovaných tablet.

Cibinqo 100 mg potahované tablety

Lahvička z HDPE s polypropylenovým uzávěrem obsahující 14 nebo 30 potahovaných tablet.

Blistr z PVDC s hliníkovou krycí fólií obsahující 7 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 14, 28 nebo 91 potahovaných tablet.

Cibinqo 200 mg potahované tablety

Lahvička z HDPE s polypropylenovým uzávěrem obsahující 14 nebo 30 potahovaných tablet.

Blistr z PVDC s hliníkovou krycí fólií obsahující 7 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 14, 28 nebo 91 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Cibinqo 50 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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 potahované tablety

EU/1/21/1593/011
EU/1/21/1593/012
EU/1/21/1593/013
EU/1/21/1593/014
EU/1/21/1593/015

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením abrocitinibu na trh musí MAH v každém členském státě dohodnout obsah a formát edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech ostatních aspektů programu s příslušným vnitrostátním úřadem.

Edukační program je zaměřený na zlepšení informovanosti o obavách týkajících se bezpečnosti přípravku včetně infekcí (včetně herpes zoster a závažných a oportunních infekcí), žilní tromboembolismus (VTE), malignit, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a embryofetální toxicity po expozici in utero.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je abrocitinib uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u kterých se předpokládá, že budou abrocitinib předepisovat, vydávat nebo používat, přístup k níže uvedenému edukačnímu balíčku nebo aby jim byl poskytnut:

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- souhrn údajů o přípravku,
- příbalovou informaci,
- brožurku pro předepisujícího lékaře,
- kartu pacienta.

Brožurka pro předepisujícího lékaře má obsahovat tyto hlavní části:

- Popis indikace a dávkování abrocitinibu.
- Text pro zdravotnické pracovníky, jak informovat pacienty o významu karty pacienta.
- Použití u pacientů ve věku 65 let a starších.
 - Zdůraznění rizik u těchto pacientů a použití 100mg dávky.
- *Infekce (včetně herpes zoster a závažných a oportunních infekcí)*
 - Upozornění, že se přípravek Cibinqo nesmí používat u pacientů s aktivními závažnými systémovými infekcemi.
 - Text o riziku infekcí během léčby přípravkem Cibinqo.
 - Podrobné údaje, jak snížit riziko infekce specifickými klinickými opatřeními (jaká laboratorní vyšetření se mají provést před zahájením léčby přípravkem Cibinqo, screening na TBC, screening na hepatitidu B a na hepatitidu C, provedení imunizace pacientů podle lokálních metodických pokynů a dočasné vysazení přípravku Cibinqo až do odeznění infekce v případě, že infekce neodpovídá na běžnou léčbu).
 - Text s prohlášením o nutnosti vyhnout se použití živých atenuovaných vakcín během léčby a bezprostředně před léčbou s příklady živých atenuovaných vakcín.
 - Doporučení k předepisování abrocitinibu s ohledem na rizikové faktory infekcí, včetně vyššího věku a diabetu.
- *VTE*
 - Text o riziku VTE během léčby přípravkem Cibinqo.
 - Příklady rizikových faktorů, které mohou pro pacienta představovat vyšší riziko VTE a u kterých je během používání abrocitinibu nutná opatrnost.
 - Text o tom, že u pacientů je třeba pravidelně přehodnocovat změny v riziku VTE.
 - Text o tom, jak reagovat, pokud se vyskytnou klinické známky VTE včetně okamžitého vyšetření a nutnosti vysazení přípravku Cibinqo.
- *Malignity*
 - Text uvádějící, že u pacientů s vysokým rizikem malignit se má abrocitinib používat pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby a příklady pacientů s vysokým rizikem.
 - Připomenutí nutnosti pravidelného vyšetření kůže u pacientů.
- *MACE*
 - U pacientů s vysokým rizikem MACE se má abrocitinib používat pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby a příklady pacientů s vysokým rizikem.
 - Text, že lipidy mají být monitorovány před zahájením léčby, po 4 týdnech léčby a potom podle klinických doporučení pro léčbu. Poruchy lipidů mají být léčeny podle klinických doporučení pro léčbu.
- *Embryofetální toxicita po expozici in utero*
 - Text uvádějící, že údaje o podávání přípravku Cibinqo těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.
 - Podrobné údaje o tom, jak snížit u žen, které mohou otěhotnět, riziko expozice na základě těchto informací: Přípravek Cibinqo je v těhotenství kontraindikován; ženám, které mohou otěhotnět, se má doporučit, aby používaly účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 1 měsíce po ukončení perorálního podávání přípravku Cibinqo, a doporučit pacientkám, aby v případě, že se budou domnívat, že jsou těhotné, nebo v případě, že bude těhotenství potvrzené, okamžitě informovaly ošetřujícího lékaře.

Informační balíček pro pacienty má obsahovat:

- příbalovou informaci,
- kartu pacienta.

- **Karta pacienta** má obsahovat tyto hlavní informace:
 - Kontaktní údaje lékaře, který předepsal přípravek Cibinqo.
 - Text uvádějící, že kartu pacienta má pacient mít neustále u sebe a má ji ukázat všem zdravotnickým pracovníkům, kteří jej budou ošetřovat (tj. při předepisování jiných léků, než je Cibinqo, zdravotnickým pracovníkům na pohotovosti atd.).
 - Text popisující přípravek Cibinqo (tj. co to je a k čemu se používá).
 - Riziko infekcí:
 - Popis známek/příznaků infekcí, o kterých musí být pacient informován, aby mohl vyhledat lékařské ošetření u svého lékaře:
 - Text informující pacienty a jejich lékaře o riziku živých vakcín při očkování bezprostředně před léčbou a během léčby přípravkem Cibinqo s příklady živých vakcín.
 - Riziko krevních sraženin v žilách nebo plicích:
 - Popis známek/příznaků krevních sraženin v žilách (hluboké žilní trombózy) nebo plicích (plicní embolie), o kterých musí být pacient informován, aby mohl vyhledat okamžité lékařské ošetření.
 - Riziko onemocnění srdce:
 - Popis známek/příznaků onemocnění srdce, kterých si pacient musí být vědom, aby mohl případně vyhledat pomoc svého lékaře.
 - Připomenutí rizika nádorového onemocnění včetně kožních nádorů. Nutnost informovat lékaře v případě zaznamenání jakýchkoli kožních změn.
 - Popis cílených rizik informující pacienty a jejich ošetřující lékaře a zahrnující:
 - Potřebu laboratorního monitorování, včetně vyšetření případného vysokého cholesterolu.
 - Připomenutí používání antikoncepce, připomenutí, že přípravek Cibinqo je kontraindikován v těhotenství, a připomenutí, že má být v případě otěhotnění během užívání přípravku Cibinqo informován ošetřující lékař.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY A LAHVIČKA 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cibinqo 50 mg potahované tablety
abrocitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje abrocitinibum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy (další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Krabička na blistry
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
91 potahovaných tablet

Lahvička
14 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Tablety nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Krabička na blistry

EU/1/21/1593/003 14 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/004 28 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/005 91 potahovaných tablet

Lahvička

EU/1/21/1593/001 14 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/002 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cibinqo 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY S TABLETAMI 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cibinço 50 mg potahované tablety
abrocitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele MA)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

po, út, st, čt, pá, so, ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA NA BLISTRY A LAHVIČKA 100 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cibinqo 100 mg potahované tablety
abrocitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje abrocitinibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy (další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Krabička na blistry
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
91 potahovaných tablet

Lahvička
14 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Tablety nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Krabička na blistry

EU/1/21/1593/008 14 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/009 28 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/010 91 potahovaných tablet

Lahvička

EU/1/21/1593/006 14 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/007 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cibinqo 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY S TABLETAMI 100 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cibinqo 100 mg potahované tablety
abrocitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele MA)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

po, út, st, čt, pá, so, ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY A LAHVIČKA 200 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cibinqo 200 mg potahované tablety
abrocitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje abrocitinibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy (další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Krabička na blistry
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
91 potahovaných tablet

Lahvička
14 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Tablety nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Krabička na blistry

EU/1/21/1593/013 14 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/014 28 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/015 91 potahovaných tablet

Lahvička

EU/1/21/1593/011 14 potahovaných tablet

EU/1/21/1593/012 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cibinqo 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY S TABLETAMI 200 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cibinco 200 mg potahované tablety
abrocitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele MA)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

po, út, st, čt, pá, so, ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cibinqo 50 mg potahované tablety
Cibinqo 100 mg potahované tablety
Cibinqo 200 mg potahované tablety

abrocitinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař dá kartu pacienta, ve které jsou uvedeny důležité informace, o kterých musíte vědět. Tuto kartu pacienta mějte neustále u sebe.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cibinqo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cibinqo užívat
3. Jak se přípravek Cibinqo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cibinqo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cibinqo a k čemu se používá

Přípravek Cibinqo obsahuje léčivou látku abrocitinib. Ta patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory Janusovy kinázy, které pomáhají ke zmírnění zánětu. Snižují aktivitu enzymu v těle, který se nazývá „Janusova kináza“ a je zapojen do zánětlivého procesu.

Přípravek Cibinqo se používá k léčbě dospělých se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou známou také jako atopický ekzém. Snížením aktivity enzymů Janusovy kinázy zmírňuje přípravek Cibinqo svědění a zánět kůže. To zase může zmírnit poruchy spánku a jiné následky atopického ekzému, jako je úzkost nebo deprese, a zlepšit celkovou kvalitu života.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cibinqo užívat

Neužívejte přípravek Cibinqo,

- jestliže jste alergický(á) na abrocitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže proděláváte závažnou infekci, včetně tuberkulózy,
- jestliže máte těžkou poruchu funkce jater,
- jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz bod „Těhotenství, antikoncepce, kojení a plodnost“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Cibinqo se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem jestliže:

- máte infekci nebo míváte infekce často. Informujte svého lékaře, jestliže máte příznaky, jako jsou horečka, rány, pocit větší únavy než obvykle nebo zubní problémy, protože se může jednat o známky infekce. Přípravek Cibinqo může snížit schopnost těla bojovat s infekcí a zhoršit stávající infekci nebo zvýšit pravděpodobnost, že dostanete novou infekci. Pokud máte diabetes nebo jste ve věku 65 let nebo starší, můžete mít větší pravděpodobnost, že dostanete infekci;
- máte nebo jste měl(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v úzkém kontaktu s někým, kdo má tuberkulózu. Lékař u Vás provede test na tuberkulózu před zahájením léčby přípravkem Cibinqo a může tento test opakovat během léčby;
- jste někdy měl(a) herpetickou infekci (pásový opar), protože přípravek Cibinqo může způsobit, že se tato infekce vrátí. Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví bolestivá vyrážka na kůži s puchýřky, protože to může být známka pásového oparu;
- jste někdy měl(a) hepatitidu B nebo hepatitidu C (zánět jater);
- jestliže jste nedávno byl(a) očkován(a) nebo plánujete očkování – protože určité vakcíny (živé vakcíny) se během užívání přípravku Cibinqo nedoporučují;
- jste někdy dříve měl(a) sraženiny krve v žilách dolních končetin (hlubokou žilní trombózu) nebo v plicích (plicní embolie) nebo máte zvýšené riziko jejich rozvoje (například: pokud jste nedávno absolvoval(a) velký chirurgický výkon, pokud používáte hormonální antikoncepci / hormonální substituční léčbu, pokud Vám nebo Vašemu blízkému příbuznému byla zjištěna porucha srážlivosti krve). Váš lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek Cibinqo vhodný. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví náhlá dušnost nebo problémy s dýcháním, bolest na hrudi nebo bolest v horní polovině zad, otok nohy nebo paže, bolest nohy nebo citlivost nebo začervenání nebo změna zbarvení na noze nebo paži, protože se může jednat o známky krevních sraženin v žilách;
- máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem, protože Váš lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek Cibinqo vhodný;
- máte nebo jste měl(a) nádorové onemocnění, kouříte, kouřil(a) jste v minulosti, protože Váš lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek Cibinqo vhodný;
- U pacientů užívajících přípravek Cibinqo byl pozorován výskyt nemelanomového kožního nádoru. Váš lékař Vám může doporučit, abyste během užívání přípravku Cibinqo pravidelně podstupoval(a) vyšetření kůže. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající léze změní vzhled, informujte svého lékaře.

Další vyšetření

Lékař Vám bude před léčbou a během léčby přípravkem Cibinqo provádět vyšetření krve a může v případě potřeby Vaši léčbu upravit.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není schválený k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Cibinqo v této skupině není dosud stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Cibinqo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete přípravek Cibinqo užívat, v případě, že užíváte některé léčivé přípravky k léčbě:

- plísnových infekcí (jako je flukonazol), deprese (jako je fluoxetin nebo fluvoxamin), cévní mozkové příhody (jako je tiklopidin), protože by mohly zhoršit nežádoucí účinky přípravku Cibinqo;
- refluxu žaludečních kyselin (jako jsou antacida, famotidin nebo omeprazol), protože mohou změnit množství přípravku Cibinqo v krvi;
- deprese (jako je citalopram, klobazam nebo escitalopram), protože přípravek Cibinqo může zesilovat jejich účinky;
- neurofibromatózy typu I (jako je selumetinib), protože přípravek Cibinqo může zesilovat jejich účinky;

- srdečního selhání (jako je digoxin) nebo cévní mozkové příhody (jako je dabigatran), protože přípravek Cibinqo může zesilovat jejich účinky;
- epileptických záchvatů (jako je s-mefenytoin), protože přípravek Cibinqo může zesilovat jejich účinky;
- cévní mozkové příhody (jako je klopidogrel), protože přípravek Cibinqo může zeslabovat jejich účinky;
- astmatu, revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy (jako je biologická léčba protilátkami, léčivé přípravky regulující imunitní odpověď těla, jako je cyklosporin, jiné inhibitory Janusovy kinázy, jako je baricitinib, upadacitinib), protože mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

Lékař Vám může sdělit, že nemáte užívat nebo máte přestat užívat přípravek Cibinqo, pokud užíváte určité léčivé přípravky k léčbě:

- tuberkulózy (jako je rifampicin), epileptických záchvatů (jako je fenytoin), rakoviny prostaty (jako je apalutamid, enzalutamid) nebo infekce virem HIV (jako je efavirenz), protože ty mohou snižovat účinnost přípravku Cibinqo.

Pokud u Vás platí cokoli z výše uvedeného nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Cibinqo užívat.

Těhotenství, antikoncepce, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Antikoncepce u žen

Jestliže jste žena a můžete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Cibinqo a nejméně jeden měsíc po jeho poslední dávce používat účinnou antikoncepční metodu. Lékař Vám může doporučit vhodnou antikoncepční metodu.

Těhotenství

Nepoužívejte přípravek Cibinqo, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, protože by to mohlo poškodit vývoj Vašeho dítěte. Pokud během léčby otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste otěhotněla, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Kojení

Nepoužívejte přípravek Cibinqo, pokud kojíte, protože není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka a zda poškozuje dítě. Poradte se s lékařem, zda budete kojit, nebo zda budete užívat tento léčivý přípravek.

Plodnost

Přípravek Cibinqo může způsobit dočasné snížení plodnosti u žen, které mohou otěhotnět. Tento účinek je vratný po ukončení léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Cibinqo nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Cibinqo obsahuje monohydrát laktosy a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Starší pacienti

Pacienti ve věku 65 let a starší mohou mít zvýšené riziko infekcí, srdečního infarktu a některých typů nádorových onemocnění. Váš lékař může rozhodnout, že přípravek Cibinqo pro Vás není vhodný.

3. Jak se přípravek Cibinqo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Cibinqo je ve formě tablety a užívá se ústy. Může se používat s jinými léčivými přípravky na ekzém, které si aplikujete na kůži, nebo se může používat samostatně.

Doporučená zahajovací dávka je 100 mg nebo 200 mg jednou denně, jak Vám předepíše lékař. Váš lékař může zvýšit nebo snížit Vaši dávku v závislosti na tom, jak dobře přípravek působí. Někteří pacienti mohou vyžadovat nižší zahajovací dávku; pokud je Vám 65 let nebo jste starší, prodělal(a) jste určitá onemocnění v minulosti nebo máte určitá onemocnění v současnosti, může Vám lékař předepsat dávku 100 mg jednou denně. Pokud máte středně těžkou až těžkou poruchu funkce ledvin, nebo pokud Vám byly předepsány určité jiné léky, bude zahajovací dávka buď 50 mg nebo 100 mg jednou denně. Zahajovací dávka Vám bude předepsána na základě Vašich potřeb a zdravotní anamnézy nebo zdravotního stavu, proto vždy užívejte tento přípravek podle doporučení lékaře.

Po zahájení léčby může lékař upravit dávku podle toho, jak léčivý přípravek působí a jaké nežádoucí účinky máte. Pokud bude léčivý přípravek působit dobře, dávka může být snížena. Léčbu je možné přechodně nebo trvale ukončit, jestliže budou krevní testy ukazovat nízký počet bílých krvinek nebo krevních destiček.

Pokud přípravek Cibinqo užíváte po dobu 24 týdnů a stále nedošlo ke zlepšení, může lékař rozhodnout, že léčbu trvale ukončí.

Tabletu polkněte vždy celou a zapijte ji vodou. Tabletu před polknutím nedělte, nedrťte ani nežvýkejte, protože by to mohlo ovlivnit množství léčivé látky, která se dostane do těla.

Tabletu můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Pokud máte při užívání tohoto přípravku pocit na zvracení (nauzeu), může pomoci, když jej budete užívat s jídlem. Abyste nezapomněl(a) léčivý přípravek užívat, doporučuje se užívat jej každý den ve stejnou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cibinqo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cibinqo, než jste měl(a), poraďte se svým lékařem. Mohly by se u Vás vyskytnout nežádoucí účinky popsané v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cibinqo

- Jestliže jste vynechal(a) dávku, užijte ji hned, jak si vzpomenete, pokud není další dávka plánována za dobu kratší než 12 hodin.
- Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin, vynechanou dávku neužívejte a užijte další obvyklou dávku v plánovanou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Cibinqo

Přípravek Cibinqo nemáte přestat užívat bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Ihned se poraďte se svým lékařem a vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou známky:

- pásového oparu (herpes zoster), bolestivé kožní vyrážky s puchýřky a horečkou;
- krevních sraženin v plicích, v dolních končetinách nebo pánvi s příznaky, jako jsou bolest a otok dolní končetiny, bolest na hrudi nebo dušnost.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 pacienta z 10):

- pocit na zvracení (nauzea).

Časté (mohou postihovat až 1 pacienta z 10):

- opary a jiné typy infekce virem herpes simplex,
- zvracení,
- bolest v horní polovině břicha,
- bolest hlavy,
- závrať,
- akné,
- zvýšení enzymu zvaného kreatinfosfokináza, které se zjistí vyšetřením krve.

Méně časté (mohou postihovat až 1 pacienta ze 100):

- pneumonie (zápal plic),
- nízký počet krevních destiček, který se zjistí vyšetřením krve,
- nízký počet bílých krvinek, který se zjistí vyšetřením krve,
- vysoký obsah tuku v krvi (cholesterol), který se zjistí vyšetřením krve (viz bod 2 Upozornění a opatření).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cibinqo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cibinqo obsahuje

- Léčivou látkou je abrocitinibum.
Jedna 50mg tableta obsahuje abrocitinibum 50 mg.
Jedna 100mg tableta obsahuje abrocitinibum 100 mg.
Jedna 200mg tableta obsahuje abrocitinibum 200 mg.

- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza (E 460i), hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341ii), sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát (E 470b).
Potahová vrstva tablety: hypromelosa (E 464), oxid titaničitý (E 171), monohydrát laktosy, makrogol (E 1521), triacetin (E 1518), červený oxid železitý (E 172) (viz bod 2 Přípravek Cibinqo obsahuje monohydrát laktosy a sodík).

Jak přípravek Cibinqo vypadá a co obsahuje toto balení

Cibinqo tablety 50 mg jsou růžové, přibližně 11 mm dlouhé a 5 mm široké oválné tablety s vyraženým „PFE“ na jedné straně a „ABR 50“ na druhé straně.

Cibinqo tablety 100 mg jsou růžové kulaté tablety o průměru přibližně 9 mm s vyraženým „PFE“ na jedné straně a „ABR 100“ na druhé straně.

Cibinqo tablety 200 mg jsou růžové, přibližně 18 mm dlouhé a 8 mm široké oválné tablety s vyraženým „PFE“ na jedné straně a „ABR 200“ na druhé straně.

Tablety 50 mg, 100 mg a 200 mg se dodávají v PVDC blistrech s hliníkovou krycí folií nebo v lahvičkách z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem. Jedno balení s blistry obsahuje 14, 28 nebo 91 tablet. Jedna lahvička obsahuje 14 nebo 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.