

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane
Cibinqo 100 mg tabletki powlekane
Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg abrocytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 1,37 mg laktozy jednowodnej.

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg abrocytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 2,73 mg laktozy jednowodnej.

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg abrocytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 5,46 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletki o długości około 11 mm i szerokości 5 mm z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 50” po drugiej stronie.

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane

Różowa, okrągła tabletki o średnicy około 9 mm z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 100” po drugiej stronie.

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletko o długości około 18 mm i szerokości 8 mm z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie i „ABR 200” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cibinqo jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 200 mg raz na dobę.

- U pacjentów w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę. Informacje dotyczące innych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z leczenia dawką początkową wynoszącą 100 mg, patrz punkty 4.4 i 4.8.
- Podczas leczenia dawkę można zmniejszyć lub zwiększyć w zależności od tolerancji i skuteczności. Należy rozważyć najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. Maksymalna dawka dobowo to 200 mg.

Produkt leczniczy Cibinqo można stosować w skojarzeniu z produktami do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry lub w monoterapii.

U pacjentów niewykazujących korzyści z leczenia po 24 tygodniach należy rozważyć jego przerwanie.

Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych

Tabela 1. Badania laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania

Badania laboratoryjne	Wytyczne dotyczące monitorowania	Postępowanie
Pełna morfologia krwi, w tym liczba płytek krwi, bezwzględna liczba limfocytów (ALC, ang. <i>absolute lymphocyte count</i>), bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, ang. <i>absolute neutrophil count</i>) i hemoglobina (Hb)	Przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania medycznego.	Płytki krwi: Jeśli liczba płytek krwi będzie wynosiła $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać.
		ALC: Jeśli ALC będzie wynosiła $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ALC będzie ponownie większa od tej wartości. Po potwierdzeniu leczenie należy zakończyć.
		ANC: Jeśli ANC będzie wynosiła $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ANC będzie ponownie większa od tej wartości.
		Hb: Jeśli stężenie Hb będzie wynosiło $< 8 \text{ g/dl}$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy stężenie Hb będzie ponownie większe od tej wartości.

Parametry lipidowe	Przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u pacjenta i zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego dotyczącymi hiperlipidemii.	Pacjentów należy monitorować zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego dotyczącymi hiperlipidemii.
--------------------	--	--

Rozpoczęcie leczenia

Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosi $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ lub wartość stężenia hemoglobiny wynosi $< 10 \text{ g/dl}$ (patrz punkt 4.4).

Przerwanie dawkowania

Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, posocznica lub zakażenie oportunistyczne, należy rozważyć wstrzymanie dawkowania do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt 4.4).

Przerwanie dawkowania może być również konieczne u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, jak opisano w tabeli 1.

Pominięte dawki

W razie pominięcia dawki pacjentom należy zalecić przyjęcie tej dawki tak szybko, jak to możliwe, chyba że do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin. W takim przypadku pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następnie leczenie należy wznowić, przyjmując kolejną dawkę o planowej porze.

Interakcje

U pacjentów leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP2C19 i umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub silnymi inhibitorami CYP2C19 w monoterapii (np. fluwoksaminą, flukonazolem, fluoksetyną i tyklopidyną) zalecaną dawkę należy zmniejszyć o połowę, do 100 mg lub 50 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania z umiarkowanymi lub silnymi induktorami enzymów CYP2C19 i CYP2C9 (np. ryfampicyną, apalutamidem, efawirenzem, enzalutamidem, fenytoiną) (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (np. leki zobojętniające sok żołądkowy, inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H_2) należy rozważyć podanie dawki abrocetynybu równej 200 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, czyli u których szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosi od 60 do $< 90 \text{ ml/min}$.

U pacjentów z umiarkowanymi (eGFR od 30 do $< 60 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek zalecaną dawkę abrocetynybu należy zmniejszyć o połowę, do 100 mg lub 50 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z ciężkimi (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa to 50 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 100 mg (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania abrocetynybu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych terapii nerkozastępczej.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie abrocytynibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych to 100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cibinqo u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Produkt Cibinqo badano u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat. Jednak ze względu na zmiany w kościach u młodych szczurów (porównywalne do człowieka w wieku 3 miesięcy) (patrz punkt 5.3), potrzebne są dodatkowe dane długoterminowe dotyczące dorastającej młodzieży, aby stwierdzić, że korzyści przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy przyjmować doustnie raz na dobę, wraz z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

U pacjentów, u których występują nudności, przyjmowanie tabletek wraz z posiłkiem może złagodzić nudności.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ tych sposobów podawania nie badano w badaniach klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktywne ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe, w tym gruźlica (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia

U pacjentów leczonych abrocytynibem zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami w badaniach klinicznych były opryszczka zwykła, półpasiec i zapalenie płuc (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem ogólnoustrojowym nie wolno rozpoczynać leczenia (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia abrocytynibem stosunek korzyści do ryzyka należy rozważyć u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem
- narażonych na gruźlicę
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie

- mieszkających lub podróżujących po obszarach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic
- z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażenia.

Podczas leczenia abrocytynibem i po jego zakończeniu pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia. Pacjenta, u którego w trakcie leczenia rozwinie się nowe zakażenie, należy bezzwłocznie poddać pełnym badaniom diagnostycznym i rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Należy ściśle monitorować pacjenta a leczenie tymczasowo przerwać, jeśli pacjent nie będzie odpowiadać na standardowe metody leczenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poddać badaniom kontrolnym w kierunku gruźlicy. U pacjentów z terenów endemicznego występowania gruźlicy należy rozważyć przeprowadzanie takich badań corocznie. Abrocytynibu nie wolno podawać pacjentom z aktywną gruźlicą (patrz punkt 4.3). U pacjentów z nowo rozpoznaną utajoną gruźlicą lub wcześniej nieleczoną utajoną gruźlicą należy rozpocząć jej terapię zapobiegawczą przed rozpoczęciem leczenia niniejszym produktem.

Reaktywacja wirusa

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reaktywacji wirusów, w tym reaktywacji zakażenia wirusem *Herpes* (np. półpaśca, opryszczki zwykłej) (patrz punkt 4.8). Częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry na początku badania (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta rozwinie się półpasiec, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia do czasu ustąpienia jego objawów.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy przeprowadzać badania kontrolne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego. Pacjenci z oznakami aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (dodatnim wynikiem badania metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C) zostali wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.2). Pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność antygenów powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B oraz dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B poddawano badaniu na obecność DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Wykluczono pacjentów z wynikiem DNA HBV powyżej dolnej granicy oznaczalności. Pacjenci, u których wynik DNA HBV był ujemny lub poniżej dolnej granicy oznaczalności, mogli rozpocząć leczenie; monitorowano u nich poziom DNA HBV. W przypadku wykrycia DNA HBV należy skonsultować się z hepatologiem.

Szczepienia

Brak danych dotyczących odpowiedzi na szczepienia u pacjentów leczonych abrocytynibem. W trakcie leczenia lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem należy unikać szczepionek zawierających żywe, atenuowane wirusy. Przed rozpoczęciem terapii tym produktem leczniczym zaleca się wykonanie wszystkich szczepień, w tym szczepień profilaktycznych przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi w sprawie szczepień.

Zdarzenia zakrzepowe, w tym zatorowość płucna

U pacjentów leczonych abrocytynibem zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) (patrz punkt 4.8). Abrocytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ZZG lub ZP. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka ZZG lub ZP, to podeszły wiek, otyłość, ZZG lub ZP w wywiadzie, zaburzenia prozakrzepowe, stosowanie złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, duże zabiegi chirurgiczne lub długotrwałe unieruchomienie. Jeśli wystąpią objawy kliniczne ZZG lub ZP, leczenie należy przerwać i pacjenta niezwłocznie poddać badaniom a następnie wdrożyć odpowiednie leczenie.

Nowotwory złośliwe (w tym nieczerniakowe nowotwory skóry)

W badaniach klinicznych abrocycynibu obserwowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym nieczerniakowych nowotworów skóry. Dane kliniczne wymagane do oceny ewentualnego związku ekspozycji na abrocycynib z rozwojem nowotworów są niewystarczające. Nadal prowadzone są długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak szyjki macicy *in situ* albo przy rozważaniu dalszego leczenia abrocycynibem pacjentów, u których powstał nowotwór złośliwy, należy wziąć pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści z leczenia. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem raka skóry zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

Potwierdzoną $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ i liczbę płytek krwi $< 50 \times 10/\text{mm}^3$ obserwowano u mniej niż 0,5% pacjentów w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów z liczbą płytek krwi $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, $ANC < 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ lub wartością stężenia hemoglobiny $< 10 \text{ g/dl}$ nie należy rozpoczynać leczenia abrocycynibem (patrz punkt 4.2). Pełną morfologię krwi należy monitorować po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia a następnie zgodnie z rutynową praktyką medyczną (patrz tabela 1).

Lipidy

W grupie pacjentów leczonych abrocycynibem zgłaszano zależne od dawki zwiększenie wartości parametrów lipidowych we krwi w porównaniu z wartościami w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Parametry lipidowe należy oceniać po około 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie indywidualnie u każdego pacjenta, zależnie od ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (patrz tabela 1). Nie określono wpływu zwiększenia wartości parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjentów z nieprawidłowymi parametrami lipidowymi należy dalej monitorować i poddawać leczeniu zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, ze względu na znane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związane z hiperlipidemią. U pacjentów w znacznym stopniu obciążonych czynnikami ryzyka takich powikłań należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania abrocycynibu w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia atopowego zapalenia skóry. Jeśli wybrano abrocycynib, należy wdrożyć interwencje w celu kontrolowania stężenia lipidów, zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku był podobny do tego w populacji dorosłych, przy czym zaobserwowano następujące odstępstwa: w porównaniu z młodszymi pacjentami u większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych zaistniała konieczność przerwania udziału w badaniach klinicznych i częściej występowały ciężkie działania niepożądane; u pacjentów w wieku 65 lat i starszych istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia niskich wartości liczby płytek krwi i ALC; częstość pólpaśca u pacjentów w wieku 65 lat i starszych była wyższa niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8). Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat są ograniczone.

Choroby autoimmunologiczne lub immunosupresyjne produkty lecznicze

Pacjenci z zaburzeniami odporności lub pacjenci, których krewni pierwszego stopnia mają dziedziczny niedobór odporności, zostali wykluczeni z badań klinicznych i brak informacji na ich temat.

Nie badano połączenia z immunomodulatorami biologicznymi, silnymi lekami immunosupresyjnymi, jak cyklosporyna, ani innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK). Nie zaleca się jednoczesnego

stosowania tych leków z abrocytynibem, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka nadmiernej immunosupresji.

Substancje pomocnicze

Laktoza jednowodna

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abrocytynibu

Abrocytynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP2C19 i CYP2C9 oraz w mniejszym stopniu przez enzymy CYP3A4 i CYP2B6, a jego aktywne metabolity są wydalane przez nerki i są substratami transportera anionów organicznych 3 (OAT3). W związku z tym na ekspozycję na abrocytynib i (lub) jego aktywne metabolity mogą wpływać produkty lecznicze hamujące lub indukujące te enzymy i transporter. Dostosowywanie dawki, jeśli zachodzi taka potrzeba, podano w punkcie 4.2.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami CYP2C19 lub CYP2C9

W przypadku jednoczesnego podawania abrocytynibu w dawce 100 mg z fluwoksaminą (silnym inhibitorem CYP2C19 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A) lub flukonazolem (silnym inhibitorem CYP2C19 i umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A) stopień ekspozycji na aktywną część cząsteczki abrocytynibu (patrz punkt 5.2) zwiększał się odpowiednio o 91% i 155%, w porównaniu z monoterapią (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z induktorami CYP2C19 lub CYP2C9

Podawanie 200 mg abrocytynibu po dawkach wielokrotnych w skojarzeniu z ryfampicyną, silnym induktorem enzymów CYP, powodowało zmniejszenie ekspozycji na aktywną część cząsteczki abrocytynibu o około 56% (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z inhibitorami OAT3

W przypadku jednoczesnego podawania abrocytynibu w dawce 200 mg z probenecydem, inhibitorem OAT3, ekspozycja na aktywną część cząsteczki abrocytynibu wzrastała o około 66%. Obserwacja ta nie jest jednak istotna klinicznie i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Jednoczesne stosowanie z produktami zwiększającymi pH w żołądku

Gdy abrocytynib w dawce 200 mg podawano jednocześnie z famotydyną (antagonistą receptora H₂) w dawce 40 mg, ekspozycja na aktywną część cząsteczki abrocytynibu zmniejszała się o około 35%. Nie badano wpływu zwiększenia pH w żołądku na farmakokinetykę abrocytynibu w przypadku stosowania z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy lub inhibitorami pompy protonowej (omeprazolem) i może on być podobny do obserwowanego dla famotydyny. U pacjentów leczonych jednocześnie produktami zwiększającymi pH w żołądku należy rozważyć podanie większej dawki dobowej równej 200 mg, ponieważ leki te mogą zmniejszać skuteczność abrocytynibu.

Potencjalny wpływ abrocytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach interakcji, w których oceniano jednoczesne stosowanie z doustnymi produktami antykoncepcyjnymi (np. etynyloestradiolem i (lub) lewonorgestremem), nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu abrocytynibu.

W warunkach *in vitro* abrocytynib jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Podawanie eteksyłanu dabigatranu (substratu P-gp) jednocześnie z pojedynczą dawką 200 mg abrocytynibu zwiększało wartości AUC_{inf} i C_{max} dabigatranu odpowiednio o około 53% i 40%, w porównaniu z monoterapią. Podczas jednoczesnego stosowania abrocytynibu z dabigatranem należy zachować ostrożność. Nie oceniano wpływu abrocytynibu na farmakokinetykę innych substratów P-gp. Należy jednak zachować ostrożność, gdyż poziom substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład digoksyny, może się zwiększyć.

W warunkach *in vitro* abrocytynib jest induktorem enzymów CYP2B6 i CYP1A2, jak również induktorem i inhibitorem enzymu CYP2C19. Nie prowadzono badań interakcji farmakokinetycznych z substratami CYP2B6, CYP1A2 i CYP2C19. Ekspozycja na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz) i CYP1A2 (np. alosetron, duloksetynę, ramelteon, tyzanidynę) może być zmniejszona, natomiast na te metabolizowane przez CYP2C19 (np. *S*-mefenytainę) może być początkowo zwiększona, a następnie zmniejszona, jeśli są one stosowane jednocześnie z abrocytynibem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Cibinqo. Kobiety w wieku rozrodczym należy zachęcać do odpowiedniego planowania i zapobiegania ciąży.

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania abrocytynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość. Stwierdzono, że abrocytynib powoduje śmiertelność zarodków i płodów u ciężarnych szczurów i królików, zmiany w układzie kostnym płodów u ciężarnych szczurów i królików oraz wpływa na przebieg porodu i rozwój okołopoporodowy u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Cibinqo jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności abrocytynibu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlęta karmione piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Abrocytynib był wydzielany do mleka karmiących samic szczura. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt i w związku z tym stosowanie produktu Cibinqo jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wyniki badań prowadzonych na szczurach sugerują, że doustne podawanie produktu Cibinqo może powodować czasowe zmniejszenie płodności u kobiet w wieku rozrodczym. Wpływ na płodność samic szczura był odwracalny miesiąc po zaprzestaniu podawania abrocytynibu w postaci doustnej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Cibinqo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: nudności (15,1%), ból głowy (7,9%), trądzik (4,8%), opryszczka zwykła (4,2%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (3,8%), wymioty (3,5%), zawroty głowy (3,4%) i ból w nadbrzuszu (2,2%). Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to zakażenia (0,3%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Łącznie 3128 pacjentów otrzymywało abrocytynib w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry, co odpowiada 2089 pacjentolatom ekspozycji. U 994 pacjentów czas trwania ekspozycji wynosił co najmniej 48 tygodni. W celu oceny bezpieczeństwa abrocytynibu w porównaniu z placebo, na okres nieprzekraczający 16 tygodni zintegrowano pięć badań klinicznych z grupą kontrolną placebo (703 pacjentów otrzymywało dawkę 100 mg raz na dobę, 684 dawkę 200 mg raz na dobę, a 438 placebo).

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Zostały one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działanie niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		opryszczka zwykła ^a półpasiec ^b	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hiperlipidemia ^c
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe			zdarzenia zakrzepowe ^d , w tym zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty ból w nadbrzuszu	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej > 5 × GGN ^e	

a. w tym opryszczka jamy ustnej, opryszczka oczna, opryszczka narządów płciowych i opryszczkowe zapalenie skóry

b. w tym półpasiec oczny

c. w tym dyslipidemia i hipercholesterolemia

d. w tym zakrzepica żył głębokich

e. w tym zmiany wykryte w badaniach laboratoryjnych (patrz tekst poniżej)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, zakażenia zgłaszano u 27,4% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 34,9% i 34,8%

pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce odpowiednio 100 mg i 200 mg. Większość zakażeń miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. Odsetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane w postaci zakażeń, w grupach otrzymujących dawki 200 mg i 100 mg wynosił, w porównaniu z placebo: opryszczka zwykła (4,2% i 2,8% w porównaniu z 1,4%), półpasiec (1,2% i 0,6% w porównaniu z 0%), zapalenie płuc (0,1% i 0,1% w porównaniu z 0%). Opryszczkę zwykłą obserwowano częściej u pacjentów, którzy cierpieli w przeszłości na opryszczkę zwykłą lub wyprysk opryszczkowy. Większość przypadków półpaśca obejmowała pojedynczy dermatom i nie miała ciężkiego nasilenia. Wszystkie zakażenia oportunistyczne były półpaścem skórny zlokalizowanym w obrębie wielu dermatomów (0,6%), a większość nie miała nasilenia ciężkiego. Częstość występowania półpaśca u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (7,40 na 100 pacjentolat) była większa niż u pacjentów w wieku od 18 do mniej niż 65 lat (3,44 na 100 pacjentolat) oraz poniżej 18 lat (2,12 na 100 pacjentolat). Częstość półpaśca u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry na początku badania (4,93 na 100 pacjentolat) była większa niż u pacjentów z umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry na początku badania (2,49 na 100 pacjentolat) (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 1,81 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących placebo, 3,32 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg i 1,12 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg. Wśród wszystkich pacjentów leczonych abrocytynibem, w tym biorących udział w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 2,18 na 100 pacjentolat dla dawki 100 mg i 2,11 na 100 pacjentolat dla dawki 200 mg. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były opryszczka zwykła, półpasiec i zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia zakrzepowe, w tym zatorowość płucna

Wśród wszystkich pacjentów leczonych abrocytynibem, w tym w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość ZP wynosiła 0,23 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 200 mg i 0 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 100 mg. Częstość ZZG wynosiła 0,23 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 200 mg i 0 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 100 mg (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, leczenie wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem liczby płytek krwi. Maksymalny wpływ na liczbę płytek krwi obserwowano przez 4 tygodnie, po czym liczba ta wracała do wartości wyjściowej mimo kontynuowania leczenia. Potwierdzoną liczbę płytek wynoszącą $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ zgłoszono u 0,1% pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg i u 0 pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg lub placebo. Wśród wszystkich pacjentów leczonych abrocytynibem, również w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, potwierdzoną liczbę płytek krwi wynoszącą $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ w 4. tygodniu zgłoszono u 0,1% pacjentów leczonych dawką 200 mg. U większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych odnotowano najmniejszy poziom liczby płytek krwi $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (patrz punkt 4.4).

Limfopenia

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, potwierdzoną ALC wynoszącą $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ odnotowano u 0,3% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0% pacjentów leczonych dawką 100 mg lub otrzymujących placebo. Oba przypadki wystąpiły w pierwszych 4 tygodniach ekspozycji. Wśród wszystkich pacjentów przyjmujących abrocytynib, w tym w ramach długoterminowego badania kontynuacyjnego, potwierdzoną ALC wynoszącą $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0,1% pacjentów leczonych dawką 100 mg, z których większość była w wieku 65 lat lub starsza (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie parametrów lipidowych

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, obserwowano w 4. tygodniu zależne od dawki zwiększenie stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-c, ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu całkowitego i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-c, ang. *high-density lipoprotein*

cholesterol) względem placebo. Stężenia te pozostawały zwiększone do ostatniej wizyty w okresie leczenia. Nie zaobserwowano znaczącej zmiany stosunku LDL do HDL u pacjentów leczonych abrocycynibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Zdarzenia związane z hiperlipidemią wystąpiły u 0,4% pacjentów otrzymujących abrocycynib w dawce 100 mg, 0,6% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, znaczne zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ($> 5 \times \text{GGN}$) stwierdzono u 1,8% pacjentów otrzymujących placebo, 1,8% pacjentów leczonych abrocycynibem w dawce 100 mg i u 3,8% otrzymujących dawkę 200 mg. W większości przypadków zwiększenie tych wartości było przejściowe i nigdy nie prowadziło do przerwania leczenia.

Nudności

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, nudności zgłaszano u 1,8% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6,3% i 15,1% leczonych abrocycynibem w dawkach odpowiednio 100 mg i 200 mg. Leczenie przerwano z powodu nudności u 0,4% pacjentów leczonych abrocycynibem. U 63,5% pacjentów mających nudności rozpoczęły się one w pierwszym tygodniu leczenia. Mediana czasu trwania nudności wyniosła 15 dni. Większość tych przypadków miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież

Łącznie 635 nastolatków (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) było leczonych abrocycynibem w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry, co odpowiada 425,9 pacjentolat ekspozycji. Profil bezpieczeństwa obserwowany u młodzieży w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry był podobny do tego w populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych produkt Cibinqo podawano w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej maksymalnie 800 mg i 400 mg na dobę przez 28 dni. Działania niepożądane były porównywalne z obserwowanymi przy mniejszych dawkach. Nie zidentyfikowano swoistych działań toksycznych. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Nie ma swoistej odtrutki w razie przedawkowania tego produktu leczniczego.

Dane farmakokinetyczne, obejmujące również maksymalną pojedynczą dawkę doustną 800 mg, uzyskane u zdrowych dorosłych ochotników wskazują, że ponad 90% podanej dawki powinno być eliminowane w ciągu 48 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty dermatologiczne, środki przeciw zapaleniu skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów; kod ATC: D11AH08

Mechanizm działania

Abrocycynib jest inhibitorem kinazy janusowej 1. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami uczestniczącymi w przekazywaniu sygnałów wynikających z interakcji cytokin lub receptorów czynników wzrostu na błonie komórkowej, co wpływa na komórkowe procesy hematopoezy i funkcjonowania komórek odpornościowych. Działanie kinaz JAK polega na fosforylacji i aktywacji białek będących przetwornikami sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT, ang. *signal transducers and activators of transcription*), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Hamowanie JAK1 moduluje szlaki sygnałowe poprzez zapobieganie fosforylacji i aktywacji białek STAT.

W testach biochemicznych abrocycynib wykazuje selektywność wobec JAK1 względem 3 pozostałych izoform JAK, a mianowicie JAK2 (28-krotnie), JAK3 (> 340-krotnie) i kinazy tyrozynowej 2 (TYK2, 43-krotnie). W procesach komórkowych abrocycynib preferencyjnie hamuje indukowaną cytokinami fosforylację STAT przez pary sygnałowe z udziałem JAK1, a oszczędza przekazywanie sygnałów przez pary JAK2/JAK2 lub JAK2/TYK2. Znaczenie selektywnego hamowania enzymatycznego określonych enzymów JAK, które miałyby wpływ na efekt kliniczny, nie jest obecnie znane.

Działanie farmakodynamiczne

Biomarkery kliniczne

Leczenie abrocycynibem pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wiązało się z zależną od dawki redukcją poziomu biomarkerów stanu zapalnego w surowicy [interleukiny 31 (IL-31), interleukiny 22 (IL-22), liczby eozynofili oraz chemokiny regulowanej grasicą i aktywacją (TARC)] i (lub) sygnalizacji JAK1 [liczba komórek NK (ang. *natural killer*) i białko 10 indukowane interferonem gamma (IP-10)]. Niekiedy obserwowano obie te zmiany [białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP)]. Zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Średnia bezwzględna liczba limfocytów zwiększała się przed upływem 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia abrocycynibem i powracała do wartości wyjściowych przed upływem 9. miesiąca leczenia. U większości pacjentów ALC utrzymywała się w zakresie referencyjnym. Leczenie abrocycynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem liczby limfocytów B i zależnym od dawki zmniejszeniem liczby komórek NK. Znaczenie kliniczne tych zmian liczby limfocytów B i komórek NK jest nieznane.

Elektrofizjologia serca

Wpływ abrocycynibu na odstęp QTc badano u osób, które otrzymały abrocycynib w pojedynczej dawce supratherapeutycznej wynoszącej 600 mg, w badaniu klinicznym oceniającym efekty działania leku na repolaryzację komórek serca (ang. *thorough QT study*), prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz grupą kontrolną, która otrzymywała inną substancję czynną. Obserwowano zależne od stężenia abrocycynibu wydłużenie odstępu QTc; średnia wartość (90% przedział ufności) wydłużenia odstępu QTc wyniosła 6,0 (4,52; 7,49) ms, co wskazuje, że abrocycynib w badanej dawce nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocycynibu zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze standardowymi metodami leczenia miejscowego oceniano przez okres 12–16 tygodni w 3 kluczowych badaniach klinicznych III fazy z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą

kontrolną placebo, w których wzięło udział 1616 pacjentów (MONO-1, MONO-2 i COMPARE). Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocetynybu w monoterapii przez 52 tygodnie (z możliwością wdrożenia leczenia ratunkowego pacjentów z zaostrzeniem choroby) oceniano u 1233 pacjentów w badaniu klinicznym III fazy, z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (REGIMEN). Pacjenci biorący udział w tych 4 badaniach byli w wieku 12 lat i starsi, z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, określonym (na początku badania, przed randomizacją) na podstawie następujących ocen nasilenia choroby: ≥ 3 punktów według ogólnej oceny badacza (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*), ≥ 16 punktów według wskaźnika powierzchni i nasilenia egzemy (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*), zajęcia $\geq 10\%$ powierzchni ciała przez zmiany skórne oraz ≥ 4 punktów w skali numerycznej oceny największego świądu [PP-NRS, ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*]. Do włączenia do badania kwalifikowali się pacjenci, u których wcześniej wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, lub leczenie miejscowe z medycznego punktu widzenia było niewskazane, lub którzy przeszli terapię ogólnoustrojową. Wszyscy pacjenci kończący badania nadrzędne kwalifikowali się do długoterminowego badania kontynuacyjnego EXTEND.

Charakterystyka pacjentów

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) i otwartym badaniu z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia (REGIMEN) we wszystkich grupach od 41,4% do 51,1% pacjentów stanowiły kobiety, od 59,3% do 77,8% pacjentów było rasy białej, od 15,0% do 33,0% rasy azjatyckiej, a od 4,1% do 8,3% rasy czarnej. Średni wiek pacjentów wynosił od 32,1 do 37,7 lat. Do badań przyjęto łącznie 134 pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W badaniach od 32,2% do 40,8% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA równy 4 (ciężkie atopowe zapalenie skóry), a od 41,4% do 59,5% było poddawanych wcześniejszemu leczeniu ogólnoustrojowemu z powodu atopowego zapalenia skóry. Średni wyjściowy wskaźnik EASI wynosił od 28,5 do 30,9, wyjściowy wynik w skali PP-NRS od 7,0 do 7,3, a wyjściowy wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) od 14,4 do 16,0.

Odpowiedź kliniczna

12-tygodniowe badania dotyczące monoterapii (MONO-1, MONO-2) oraz 16-tygodniowe badanie dotyczące terapii skojarzonej (COMPARE)

U znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących abrocetynyb w dawkach 100 mg lub 200 mg raz na dobę, uzyskano oba pierwszorzędowe punkty końcowe w 12. lub 16. tygodniu, którymi były wyniki 0 lub 1 w skali IGA i (lub) EASI-75, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz tabela 3 i tabela 4).

U znacznie większego odsetka pacjentów leczonych abrocetynybem w dawkach 100 mg lub 200 mg raz na dobę osiągnięto co najmniej 4-punktową poprawę w skali PP-NRS, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Poprawę tę zaobserwowano już w 2. tygodniu i utrzymywała się ona do 12. tygodnia (rycina 1).

W badaniu COMPARE wykazano wyższą skuteczność kliniczną abrocetynybu w dawce 200 mg wobec dupilumabu w 2. tygodniu u odsetka pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 4-punktową poprawę w skali PP-NRS oraz znacznie wyższe odpowiedzi na leczenie pod względem świądu, obserwowane już w 4. dniu po pierwszej dawce.

Efekty leczenia osiągnięte w podgrupach (na przykład w podziale ze względu na masę ciała, wiek, płeć, rasę i wcześniejsze ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne) w badaniach MONO-1, MONO-2 i COMPARE pokrywały się z wynikami w całej badanej populacji.

Tabela 3. Wyniki skuteczności abrocetynibu stosowanego w monoterapii w 12. tygodniu

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	12. tydzień			12. tydzień		
	Monoterapia abrocetynibem		PBO N = 77	Monoterapia abrocetynibem		PBO N = 78
	200 mg QD N = 154	100 mg QD N = 156		200 mg QD N = 155	100 mg QD N = 158	
	% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (95% CI)					
IGA 0 lub 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)

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); EASI = wskaźnik powierzchni i nasilenia egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*); IGA = ogólna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*); N = liczba pacjentów zrandomizowanych; PBO = placebo; PP-NRS = numeryczna skala oceny największego świądu (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*); QD = raz na dobę

- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według IGA, to osoby z wynikiem w 5-punktowej skali równym 0 (skóra czysta) lub 1 (skóra prawie czysta) i redukcją punktów w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 .
- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź EASI-75, to osoby z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika EASI w stosunku do wartości wyjściowych.
- Osoby, u których uzyskano odpowiedź w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.
- Abrocetynib stosowany w monoterapii.
- Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

Tabela 4. Wyniki skuteczności abrocetynibu w połączeniu z leczeniem miejscowym w 12. i 16. tygodniu

	COMPARE ^d							
	12. tydzień				16. tydzień			
	Abrocetynib + leki miejscowe		PBO + leki miejscowe N = 131	DUP + leki miejscowe N = 243	Abrocetynib + leki miejscowe		PBO + leki miejscowe N = 131	DUP + leki miejscowe N = 243
	200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238			200 mg QD N = 226	100 mg QD N = 238		
	% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (95% CI)							
IGA 0 lub 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)

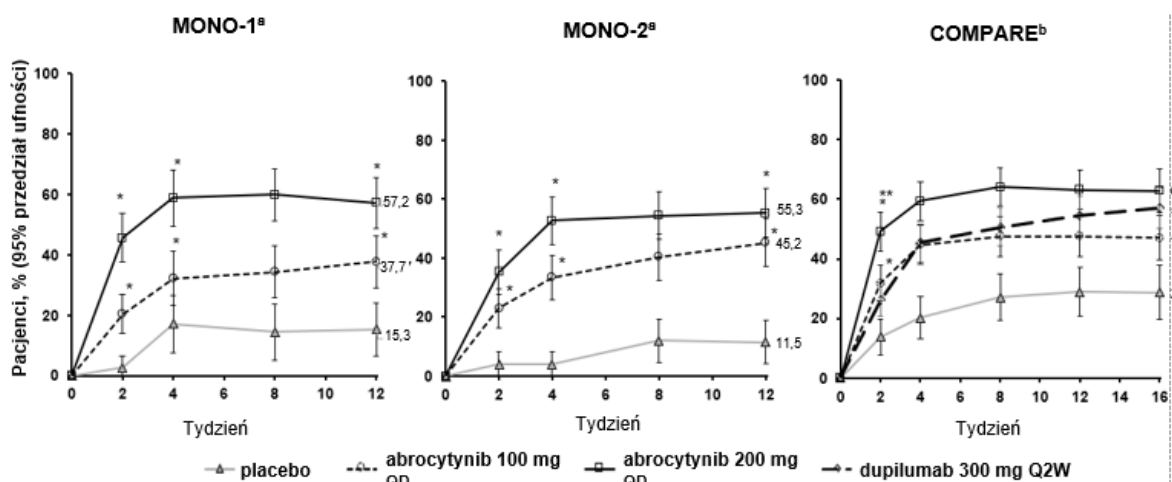
Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); DUP = dupilumab; EASI = wskaźnik powierzchni i nasilenia egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*); IGA = ogólna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*); N = liczba zrandomizowanych pacjentów; PBO = placebo; PP-NRS = numeryczna skala oceny największego świądu (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*); QD = raz na dobę

- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według IGA, to osoby z wynikiem w 5-punktowej skali równym 0 (skóra czysta) lub 1 (skóra prawie czysta) i redukcją punktów w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 .
- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź EASI-75, to osoby z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika EASI w stosunku do wartości wyjściowych.
- Osoby, u których uzyskano odpowiedź w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.
- Abrocetynib stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego.
- Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

Odsetek pacjentów, u których wraz z upływem czasu uzyskano odpowiedź na leczenie w skali

PP-NRS4 w badaniach MONO-1, MONO-2 i COMPARE, przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1. Odsetek pacjentów, u których wraz z upływem czasu uzyskano odpowiedź na leczenie w skali PP-NRS4 w badaniach MONO-1, MONO-2 i COMPARE



Skróty: PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; QD = raz na dobę; Q2W = co 2 tygodnie

Osoby, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.

a. Abrocetytynib stosowany w monoterapii.

b. Abrocetytynib stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego.

* Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

** Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z dupilumabem.

Wyniki dotyczące stanu zdrowia

W obu badaniach dotyczących monoterapii (MONO-1 i MONO-2), jak również w badaniu dotyczącym terapii skojarzonej (COMPARE) abrocetytynib powodował znaczącą poprawę wyników zgłaszanych przez pacjentów, w tym dotyczących świądu, snu (SCORAD Sleep VAS), objawów atopowego zapalenia skóry (POEM), jakości życia (DLQI) oraz objawów zaburzeń lękowych i depresji (HADS), do których nie wprowadzono korekty uwzględniającej liczebność, w 12. tygodniu w porównaniu z placebo (patrz tabela 5).

Tabela 5. Zgłaszane przez pacjentów wyniki leczenia abrocycynibem w monoterapii oraz w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego w 12. tygodniu

	Monoterapia						Leczenie skojarzone		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + leki miejscowe	100 mg QD + leki miejscowe	PBO + leki miejscowe
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, zmiana wobec wartości wyjściowej (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)
Poprawa w skali DLQI o ≥ 4 punkty, % pacjentów z odpowiedzią	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, zmiana wobec wartości wyjściowej (95% CI)	-10,6* (-11,8; -9,4)	-6,8* (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0* (-12,1; -9,8)	-8,7* (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)	-12,6* (-13,6; -11,7)	-9,6* (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
HADS Anxiety (lęki), zmiana wobec wartości wyjściowej (95% CI)	-2,1* (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7* (-2,2; -1,2)	-1,6* (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,6* (-2,0; -1,2)	-1,2* (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
HADS Depression (depresja), zmiana wobec wartości wyjściowej (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 = przedział ufności (ang. *confidence interval*); DLQI = *Dermatology Life Quality Index*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*; N = liczba zrandomizowanych pacjentów; PBO = placebo; POEM = *Patient-Oriented Eczema Measure*; QD = raz na dobę; SCORAD = ocena objawów atopowego zapalenia skóry; VAS = wizualna skala analogowa

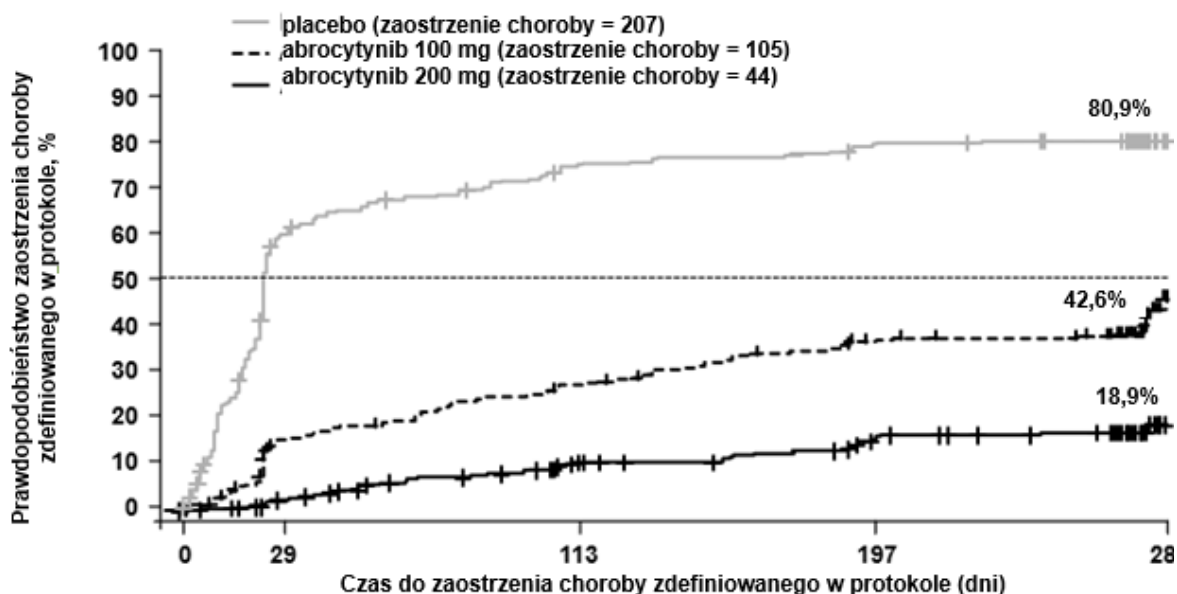
* Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność.

Otwarte badanie z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia (REGIMEN)

Łącznie 1233 pacjentów w otwartym badaniu klinicznym otrzymywało abrocycynib w dawce 200 mg raz na dobę w 12-tygodniowej fazie wstępnej. Spośród nich 798 pacjentów (64,7%) spełniło kryteria odpowiedzi na leczenie [zdefiniowane jako uzyskanie odpowiedzi według IGA (wynik 0 lub 1) oraz EASI-75] i zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo (267 pacjentów), abrocycynib w dawce 100 mg raz na dobę (265 pacjentów) lub abrocycynib w dawce 200 mg raz na dobę (266).

Leczenie ciągłe (200 mg nieprzerwanie) i leczenie podtrzymujące indukcję (200 mg przez 12 tygodni, a następnie 100 mg) zapobiegało zaostrzeniu choroby z prawdopodobieństwem odpowiednio 81,1% i 57,4%, w porównaniu z 19,1% wśród pacjentów, u których wstrzymano leczenie (przypisano losowo do grupy otrzymującej placebo) po 12-tygodniowej indukcji. Trzystu pięćdziesięciu jeden (351) pacjentów, w tym 16,2% otrzymujących dawkę 200 mg, 39,2% dawkę 100 mg i 76,4% placebo, otrzymywało jednocześnie lek doraźny w postaci 200 mg abrocycynibu w skojarzeniu z produktem leczniczym do stosowania miejscowego.

Rycina 2. Czas do zaostrzenia choroby zdefiniowanego w protokole



Abrocycynib stosowany w monoterapii.

Zaostrzenie zdefiniowane w protokole = utrata co najmniej 50% odpowiedzi EASI w 12. tygodniu oraz wynik IGA wynoszący 2 lub więcej.

Kontrolowana pod względem liczebności wartość $p < 0,0001$; dawka 200 mg w porównaniu z placebo; dawka 100 mg w porównaniu z placebo; dawka 200 mg w porównaniu z dawką 100 mg.

Skuteczność długoterminowa

Pacjentów spełniających warunki, którzy ukończyli pełny okres leczenia w kwalifikującym badaniu nadrzędnym (np. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN), brano pod uwagę do włączenia do długoterminowego badania kontynuacyjnego EXTEND. Pacjenci otrzymywali w nim abrocycynib w skojarzeniu ze standardowymi metodami leczenia miejscowego lub w monoterapii. Pacjenci, którzy zostali wcześniej zrandomizowani do grup otrzymujących produkt leczniczy w dawce 100 mg albo 200 mg raz na dobę w badaniach nadrzędnych, w badaniu EXTEND kontynuowali leczenie tą samą dawką co w badaniu nadrzędnym. W badaniu EXTEND pacjenci byli leczeni w warunkach podwójnie ślepej próby do czasu zakończenia badania nadrzędnego, a następnie w warunkach pojedynczo ślepej próby (badaczom, ale nie pacjentom, ujawniono przydzieloną terapię).

Wśród pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po 12 tygodniach leczenia i którzy przystąpili do badania EXTEND, u większości odpowiedź utrzymywała się w 48. tygodniu leczenia skumulowanego dla obu dawek abrocycynibu [60% i 70% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1), 79% i 87% dla EASI-75 oraz 62% i 83% dla odpowiedzi w skali PP-NRS4, w grupach otrzymujących dawkę odpowiednio 100 mg raz na dobę albo 200 mg raz na dobę].

Wśród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia i którzy przystąpili do badania EXTEND, u pewnego odsetka uzyskano odpowiedź o późnym początku do 24. tygodnia (względem wartości wyjściowej) kontynuowanego leczenia abrocycynibem [25% i 29% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1) oraz 50% i 59% dla EASI-75, w grupach otrzymujących dawkę odpowiednio 100 mg raz na dobę albo 200 mg raz na dobę]. U pacjentów z częściową odpowiedzią w 12. tygodniu istniało większe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści z leczenia w 24. tygodniu niż u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w 12. tygodniu.

Pacjenci otrzymujący dupilumab w badaniu COMPARE, a następnie włączeni do badania EXTEND, zostali zrandomizowani do grup otrzymujących abrocycynib w dawkach 100 mg albo 200 mg raz na dobę (po przystąpieniu do badania EXTEND). Wśród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na dupilumab, znaczna część uzyskała odpowiedź po upływie 12 tygodni od zmiany na abrocycynib

[34% i 47% dla odpowiedzi według IGA (0 lub 1) oraz 68% i 80% dla EASI-75, w grupach otrzymujących dawkę odpowiednio 100 mg raz na dobę albo 200 mg raz na dobę].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań abrocycynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu atopowego zapalenia skóry (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocycynibu w monoterapii oceniano w 2 badaniach klinicznych III fazy, z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (MONO-1, MONO-2), w których wzięło udział 124 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniano również w otwartym badaniu z okresem indukcji i randomizowanym wstrzymaniem leczenia (REGIMEN), w którym wzięło udział 246 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat. W badaniach tych wyniki w podgrupie młodzieży pokrywały się z wynikami w całej badanej populacji.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocycynibu w skojarzeniu ze standardowymi metodami leczenia miejscowego oceniano w badaniu klinicznym III fazy, z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (TEEN). Wzięło w nim udział 287 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik według IGA ≥ 3 , wskaźnik EASI ≥ 16 , zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała i wynik w skali PP-NRS ≥ 4 podczas wizyty początkowej przed randomizacją. Do włączenia kwalifikowali się pacjenci, u których wcześniej uzyskano niewystarczającą odpowiedź lub którzy byli poddawani leczeniu ogólnoustrojowemu.

Charakterystyka pacjentów

W badaniu TEEN, we wszystkich leczonych grupach, 49,1% stanowiły kobiety, 56,1% pacjentów było rasy białej, 33,0% rasy azjatyckiej, a 6,0% rasy czarnej. Mediana wieku wynosiła 15 lat, a odsetek pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (wynik 4 według IGA) stanowił 38,6%.

Tabela 6. Wyniki oceny skuteczności u młodzieży w badaniu TEEN

	TEEN ^d		
	Abrocycynib		PBO N = 96
	200 mg QD N = 96	100 mg QD N = 95	
IGA 0 lub 1 ^a % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (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 % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (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 % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (95% CI)	55,4 ^e (44,1; 66,7)	52,6 ^e (41,4; 63,9)	29,8 (20,0; 39,5)

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); EASI = wskaźnik powierzchni i nasilenia egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*); IGA = ogólna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*); N = liczba zrandomizowanych pacjentów; PBO = placebo; PP-NRS = numeryczna skala oceny największego świądu (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*); QD = raz na dobę

- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według IGA, to osoby z wynikiem w 5-punktowej skali równym 0 (skóra czysta) lub 1 (skóra prawie czysta) i redukcją punktów w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 .
- Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź EASI-75, to osoby z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika EASI w stosunku do wartości wyjściowych.
- Osoby, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w skali PP-NRS4, to pacjenci z ≥ 4 -punktową poprawą w tej skali w stosunku do wartości wyjściowych.
- Abrocycynib stosowany w skojarzeniu z produktami leczniczymi do stosowania miejscowego.
- Istotny statystycznie z korektą uwzględniającą liczebność w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abrocetynyb jest dobrze wchłaniany, po podaniu doustnym stopień jego wchłaniania wynosi ponad 91%, a bezwzględna biodostępność około 60%. Wchłanianie abrocetynybu po podaniu doustnym jest szybkie i maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte w ciągu godziny. Po podaniu raz na dobę stężenie stacjonarne abrocetynybu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 48 godzin. Zarówno C_{max} , jak i AUC abrocetynybu zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie do 200 mg. Jednoczesne podawanie abrocetynybu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na abrocetynyb (AUC i C_{max} wzrosły odpowiednio o około 26% i 29%, natomiast T_{max} wydłużył się o 2 godziny). W badaniach klinicznych abrocetynyb podawano niezależnie od posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji abrocetynybu wynosi około 100 l. W przybliżeniu 64%, 37% i 29% odpowiednio krążącego abrocetynybu oraz jego aktywnych metabolitów M1 i M2 wiąże się z białkami osocza. Abrocetynyb i jego aktywne metabolity są równomiernie rozprowadzane między krwinki czerwone i osocze.

Metabolizm

W metabolizmie abrocetynybu *in vitro* pośredniczy kilka enzymów CYP: CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) i CYP2B6 (~6%). W badaniu z radioznakowaniem produktu leczniczego, prowadzonym z udziałem ludzi, abrocetynyb był dominującym związkiem krążącym we krwi, z głównie 3 monohydroksyłowymi metabolitami polarnymi, zidentyfikowanymi jako M1 (3-hydroksypropyl), M2 (2-hydroksypropyl) i M4 (pirolidonowa pochodna pirymidyny). W stanie stacjonarnym M2 i M4 są głównymi metabolitami, a M1 jest mniej znaczący. Spośród trzech krążących metabolitów M1 i M2 charakteryzują się podobnymi profilami hamowania JAK co abrocetynyb, natomiast M4 był nieaktywny farmakologicznie. Aktywność farmakologiczną abrocetynybu przypisuje się ekspozycji na niezwiązaną cząsteczkę macierzystą (~60%), jak też na M1 (~10%) i M2 (~30%), w krążeniu ogólnoustrojowym. Suma ekspozycji na niezwiązany abrocetynyb, M1 i M2, wszystkie wyrażone w jednostkach molowych i skorygowane o względną siłę działania, jest określana jako aktywna część cząsteczki abrocetynybu.

Eliminacja

Okres półtrwania abrocetynybu w fazie eliminacji wynosi około 5 godzin. Główną drogą eliminacji abrocetynybu są mechanizmy klirensu metabolicznego, przy czym mniej niż 1% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Metabolity abrocetynybu, M1, M2 i M4, są wydalane głównie z moczem i są substratami transportera OAT3.

Szczególne populacje pacjentów

Masa ciała, płeć, genotyp, rasa i wiek

Masa ciała, płeć, genotyp CYP2C19 i CYP2C9, rasa i wiek nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na abrocetynyb (patrz punkt 4.2).

Młodzież (w wieku od ≥ 12 do < 18 lat)

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w średnich ekspozycjach na abrocetynyb w stanie stacjonarnym u młodzieży w porównaniu z dorosłymi, przy standardowej masie ciała.

Dzieci (w wieku < 12 lat)

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych. Nie ustalono jeszcze farmakokinetyki abrocetynybu u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu dotyczącym zaburzeń czynności nerek u pacjentów z ciężkimi (eGFR < 30 ml/min) i umiarkowanymi (eGFR od 30 do < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek stwierdzono wzrost AUC_{inf} aktywnej części cząsteczki o odpowiednio około 191% i 110%, w porównaniu z wartościami u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min) (patrz punkt 4.2). Nie ustalono farmakokinetyki abrocotyningu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników obserwowanych w innych grupach pacjentów oczekuje się jednak, że u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do < 90 ml/min) ekspozycja na aktywną część cząsteczki będzie zwiększona o maksymalnie 70%. Zwiększenie ekspozycji o maksymalnie 70% nie ma znaczenia klinicznego, ponieważ w badaniach klinicznych fazy II i III skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abrocotyningu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (n = 756) były porównywalne z obserwowanymi w populacji ogólnej. Wskaźnik eGFR u poszczególnych pacjentów oszacowano za pomocą wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*).

Nie badano stosowania abrocotyningu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych terapii nerkozastępczej (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych III fazy nie oceniano stosowania abrocotyningu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których wyjściowy klirens kreatyniny wynosił poniżej 40 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (klasa C w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby obserwowano odpowiednio zmniejszenie o około 4% i zwiększenie o około 15% AUC_{inf} aktywnej części cząsteczki, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Zmiany te nie są istotne klinicznie i w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania abrocotyningu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3) ani u pacjentów z dodatnim wynikiem testu w kierunku aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

W badaniach nieklinicznych obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów oraz zmniejszenie wielkości i (lub) zagęszczenia komórek limfoidalnych narządów i (lub) tkanek układu odpornościowego i krwiotwórczego, co przypisywano właściwościom farmakologicznym (hamowaniu JAK) abrocotyningu.

W badaniach toksyczności, w których abrocotyning podawano przez maksymalnie miesiąc szczurom w wieku porównywalnym z ludzkim wiekiem ≥ 12 lat, w obrazie mikroskopowym zauważono dystrofię kości, uznaną za przemijającą i odwracalną. Marginesy ekspozycji, przy których nie stwierdzano zmian w kościach, były od 5,7 do 6,1 razy większe od wartości AUC u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*), wynoszącej 200 mg. Ani w 6-miesięcznym badaniu toksyczności prowadzonym na szczurach (do 25-krotności AUC u ludzi przy MRHD 200 mg), ani w badaniach toksyczności prowadzonych na makakach *cynomolgus* (w wieku porównywalnym z ludzkim wiekiem ≥ 8 lat; do 30-krotności AUC u ludzi przy MRHD 200 mg) nie obserwowano zmian w kościach, dla żadnej dawki.

Genotoksyczność

Abrocotyning nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenności bakteryjnej (teście Ames). W badaniu mikrojąder w szpiku kostnym szczura, prowadzonym *in vivo*, abrocotyning nie wykazywał działania aneugenicznego ani klastogennego.

Rakotwórczość

Abrocytynib nie wykazywał działania rakotwórczego, gdy był podawany 6-miesięcznym myszom Tg.rasH2 w dawkach doustnych nieprzekraczających 75 mg/kg mc./dobę i 60 mg/kg mc./dobę odpowiednio u samic i samców. W dwuletnim badaniu rakotwórczości, przy podawaniu najmniejszej badanej dawki, u szczurzyca zaobserwowano zwiększoną częstość grasiczaka łagodnego. W związku z tym najmniejszą dawkę wywołującą działania niepożądane (LOAEL, z ang. *lowest-observed-adverse-effect level*) ustalano u samic przy ekspozycji równej 0,6 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg. U samców największą dawkę bez obserwowanych działań niepożądanych (NOAEL, ang. *no-observed-adverse-effect level*) ustalono przy ekspozycji równej 13-krotności AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg. Znaczenie występowania grasiczaka łagodnego dla ludzi jest nieznanne.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Abrocytynib nie miał wpływu na płodność mężczyzn ani spermatogenezę. Abrocytynib oddziaływał na płodność kobiet (mniejszy wskaźnik płodności, utrata ciałek żółtych i miejsc implantacji oraz obumarcie zarodka po implantacji), ale nie odnotowano jego wpływu na płodność przy ekspozycji równej 1,9 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg. Te działania były odwracalne miesiąc po zaprzestaniu leczenia.

W badaniach rozwoju zarodka i płodu ani u szczurów, ani u królików nie zaobserwowano wad rozwojowych płodu. W badaniu rozwoju zarodka i płodu u ciężarnych królików zauważono wpływ na przeżycie zarodka i płodu przy najmniejszej badanej dawce i ekspozycji równej 0,14 AUC u ludzi dla niezwiązanej frakcji leku, przy MRHD 200 mg. W miotach zaobserwowano częstsze występowanie nieskostniałych paliczków i stępów kończyn tylnych oraz paliczków kończyn przednich, przy czym wpływ na paliczki kończyn przednich ujawnił się przy ekspozycji wynoszącej 0,14 AUC u ludzi dla niezwiązanej frakcji leku, przy MRHD 200 mg.

Pomimo, że w badaniu rozwoju zarodka i płodu u ciężarnych szczurzyca zaobserwowano zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu, przy MRHD 200 mg i ekspozycji wynoszącej 10-krotność AUC u ludzi nie było takiego przypadku. U płodów odnotowano większą częstość zmian szkieletowych w krótkich 13. żebrach, zredukowane wyrostki po stronie brzusznej, pogrubione żebra i nieskostniałe kości śródstopia, ale nie zaobserwowano żadnego takiego przypadku przy ekspozycji równej 2,3 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego prowadzonym na szczurzycach zauważono dystocję skutkującą przedłużonym porodem, a potomstwo charakteryzowało się mniejszą masą ciała i krótszą przeżywalnością pourodzeniową. Nie obserwowano toksyczności matczynej ani rozwojowej u matek i potomstwa przy ekspozycji równej 2,3 AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg.

Podawanie abrocytynibu młodym szczurom (porównywalnym wiekowo z 3-miesięcznym dzieckiem) powodowało zmiany w kościach, w obrazie makroskopowym i mikroskopowym. Po rozpoczęciu dawkowania w 10. dniu od urodzenia (przy ekspozycji $\geq 0,8$ AUC u ludzi, przy MRHD 200 mg) stwierdzono zmiany kostne w ujęciu makroskopowym (nieprawidłowa rotacja i (lub) niedowład kończyn przednich lub tylnych, złamania i (lub) nieprawidłowości w obrębie głowy kości udowej). Jedynie dystrofia kości w obrazie mikroskopowym (podobna do obserwowanej w badaniach toksyczności ogólnej na szczurach trwających do 1 miesiąca) była w pełni odwracalna po zaprzestaniu dawkowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)

Wapnia wodorofosforan bezwodny (E341ii)
Glikolan sodowy skrobi
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Makrogol (E1521)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

50 mg tabletki powlekane

2 lata

100 mg i 200 mg tabletki powlekane

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych.

Blister z polichlorku winylidenu (PVDC), pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych.

Cibinqo 100 mg tabletki powlekane

Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych.

Blister z PVDC, pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych.

Cibinqo 200 mg tabletki powlekane

Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych.

Blister z PVDC, pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cibinqo 50 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.07.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.