UYARI:

CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJÖR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MAKO) VE TROMBOZ

CİDDİ ENFEKSİYONLAR

CİBİNQO ile tedavi edilen hastalarda, hastaneye yatış veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonların gelişmesi açısından risk artmıştır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Bu enfeksiyonların geliştiği hasyaların çoğu, eş zamanlı olarak metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünosupresanlar kullanmaktaydı.

Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar CİBİNQO'ya ara veriniz.

Bildirilen enfeksiyonlar aşağıdakileri içerir:

Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalık ile ortaya çıkabilen aktif tüberküloz. Aktif tüberkülozlu hastalara CİBİNQO verilmemelidir. Hastalar, CİBİNQO kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz açısından test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, CİBİNQO kullanımından önce değerlendirilmelidir.
Kriptokokoz ve pnömositoz dahil olmak üzere invazif fungal enfeksiyonlar.
Herpes zoster dahil olmak üzere bakteriyel, viral enjeksiyonlar ve fırsatçı patojenlerin neden olduğu diğer enfeksiyonlar.

Kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda, tedaviye başlanmadan önce CİBİNQO ile tedavinin risk ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalarda olası tüberküloz gelişimi de dahil olmak üzere CİBİNQO ile tedavi süresince ve tedaviden sonra belirti ve semptomların gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

MORTALİTE

En az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü bulunan, 50 yaş ve üzeri romatoid artrit (RA) hastalarında başka bir Janus kinaz (JAK) inhibitörü ile tümör nekroz faktörü (TNF) blokerlerini karşılaştıran geniş, randomize, pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasında, ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere JAK inhibitörü ile tüm nedenlere bağlı daha yüksek mortalite gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

MALİGNİTELER

CİBİNQO ile tedavi edilen hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler gözlenmiştir. Başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında, TNF blokörü ile karşılaştırıldığında daha yüksek malignite (melanom dışı deri kanserleri (MDCK) hariç) oranı gözlenmiştir. Halihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır (bkz. bölüm 4.4).

MAJÖR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR

TNF blokörü ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli (RA) hastalarda, daha yüksek oranda majör kardiyovasküler advers olaylar (MAKO) (kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal enfarktüsü ve inme olarak tanımlanır) gözlenmiştir. Halihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır. Miyokard enfarktüs veya inme geçirmiş olan hastalarda CİBİNQO'ya ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

TROMBOZ

Enflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan JAK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve arteriyel trombozun da dahil olduğu tromboz olayları meydana gelmiştir. Bu advers olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümle sonuçlanmıştır. TNF blokörleri ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda daha yüksek oranda tromboz gözlenmiştir. Risk altındaki hastalar için CİBİNQO'dan kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda CİBİNQO'ya ara verilmeli ve derhal değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİBİNQO 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet, 200 mg abrositinib içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her tablet, 5,46 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içermektedir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "PFE" ve diğer yüzünde "ABR 200" baskılı, pembe oval tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CİBİNQO, erişkin ve 12 yaş ve üzeri adolesanlarda diğer sistemik tedavilere (sistemik steroid ve siklosporin) yeterli yanıt alınamayan ya da sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/şiddetli atopik dermatit tedavisinde endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik immünomodülatörler veya diğer immünsüpresifler ile birlikte kullanılması uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, atopik dermatit teşhis ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 100 mg veya 200 mg'dır. Birçok hasta için özellikle hastalığı şiddetli olanlarda başlangıç dozu 200 mg olarak önerilmektedir.

- Günde bir kez 100 mg başlangıç dozu 65 yaş ve üzeri hastalar, adölesanlar (12-17 yaş), abrositinibe karşı yan etki geliştirme riski olan hastalar veya yan etki tolerabilitesi düşük olan hastalar için önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Maksimum günlük doz 200 mg'dır. İlaç etkileşimleri ve özel popülasyonlar için bölüm 4.5 ve 5.2'ye bakınız.

- Tedavi sırasında doz, hastanın tolerabilitesine ve tedavinin etkililiğine göre azaltılabilir veya arttırılabilir. Doz düşüşü 200 mg kullanan hastalarda hastalık kontrol altına alındıktan sonra düşünülmelidir. Bazı hastalar doz düşüşünden sonra hastalık alevlenmesi yaşayabilir. Doz düşüşünden sonra hastalık alevlenme riski atopik dermatit için sistemik tedavi alma öyküsü ve vücut yüzey alanının (BSA) >%50'sini kapsayan yaygın hastalık durumları ile ilişkili olarak daha yüksektir.

CİBİNQO atopik dermatit için kullanılan ilaçlı topikal tedavilerle birlikte veya bu tedavilerden bağımsız olarak kullanılabilir.

12 hafta sonra yeterli terapötik fayda görüldüğüne dair herhangi bir kanıt görülmez ise CİBİNQO tedavisinin sonlandırılması değerlendirilmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt veren bazı hastalar, 12 haftayı aşan devam eden tedaviyle daha sonra iyileşebilir.

Laboratuvar izleme

Tablo1: Laboratuvar ölçümleri ve izleme kılavuzu

Laboratuvar ölçümü	**İzleme kılavuzu**	**Aksiyon**
Trombosit sayısı Mutlak lenfosit sayısı (ALC) Mutlak nötrofil sayısı (ANC) ve Hemoglobin (Hb) içeren tam kan sayımı	Tedavi başlamadan önce, tedavi başladıktan 4 hafta sonra ve ardından rutin hasta yönetimine uygun olarak	Trombositler: Trombosit sayısı $<50 \times 10^3/mm^3$ ise tedavi kesilmelidir.
		ALC: ALC $<0,5 \times 10^3/mm^3$ ise tedavi durdurulmalıdır ve ALC bu değerin üstüne çıktığında tekrar başlatılabilir. Tekrarlanırsa tedavi kesilmelidir. ANC: ANC $<1 \times 10^3/mm^3$ ise tedavi durdurulmalıdır ve ANC bu değerin üstüne çıktığında tekrar başlatılabilir. Hb: Hb<8 g/dL ise tedavi durdurulmalıdır ve Hb bu değerin üstüne çıktığında tekrar başlatılabilir.
Lipid parametreleri	Tedavi başlamadan önce, tedavi başladıktan 4 hafta sonra ve bunun ardından hiperlipidemi klinik kılavuzlarına ve hastanın kardiyovasküler hastalık riskine göre	Hastalar hiperlipidemi klinik kılavuzlarına göre izlenmelidir.

Tedavinin başlatılması

Trombosit sayısı <$150\times10^3/mm^3$, mutlak lenfosit sayısı (ALC) <$0,5\times10^3/mm^3$, mutlak nötrofil sayısı (ANC) <$1,2\times10^3/mm^3$ olan ya da hemoglobin değeri <10 g/dl olan hastalarda CİBİNQO tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Atlanan doz

Bir dozun atlanması durumunda hastaya dozun mümkün olan en kısa sürede alınması tavsiye edilmelidir. Ancak bir sonraki doza 12 saatten az zaman kaldı ise hasta atladığı dozu almamalı, dozları planlanmış normal zamanında almaya devam etmeldir.

Doz kesilmesi

Hastada ciddi bir enfeksiyon, sepsis veya fırsatçı enfeksiyon ortaya çıkması durumunda enfeksiyon kontrol altına alınana kadar CİBİNQO ile tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 1'de anlatılan laboratuvar anormalliklerinin yönetilmesi için dozlamaya ara verilmesi gerekebilir.

Uygulama şekli:

CİBİNQO, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına her gün yaklaşık olarak aynı saatte alınmalıdır.

CİBİNQO kullanırken bulantı yaşayan hastalarda, ilacın yemekle beraber alınması bulantıya iyi gelebilir.

CİBİNQO tabletler bütün olarak su ile birlikte yutulmalıdır. Ezilmemeli, parçalanmamalı ya da çiğnenmemelidir. Çünkü bu metotlar klinik çalışmalarda çalışılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan, yani tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 60 ila 90 ml/dk arasında olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Orta düzey (eGFR 30 ila 60 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalarda, önerilen CİBİNQO dozu yarıya düşürülerek günde 100 mg veya 50 mg olarak verilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Şiddetli (eGFR <30 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalarda, önerilen başlangıç dozu günde 50 mg'dır. Günlük maksimum doz ise 100 mg'dır (bkz. bölüm 5.2).

Renal replasman tedavisi alan son evre böbrek hastalığı (ESRD) bulunan hastalarda CİBİNQO çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child Pugh A) veya orta (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda CİBİNQO kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

12-17 yaş arası adölesanlar için önerilen doz günde 1 kez 100 mg'dır.

CİBİNQO'nun 12 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu yaş grubu ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalar için önerilen başlangıç dozu günde bir kez 100 mg'dır (bkz. bölüm 4.4).

İlaç etkileşimi

CYP2C19'un çift güçlü inhibitörlerinden ve CYP2C9'un orta düzeyde inhibitörlerinden kullanan veya CYP2C19'un güçlü inhibitörlerinden (örneğin; fluvoksamin, flukonazol fluoksetin ve tiklopidin gibi) tek başına kullanan hastalarda önerilen doz yarıya düşürülerek sırasıyla günde bir kez 100 mg veya 50 mg olarak verilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

CİBİNQO'nun orta veya güçlü CYP2C19/CYP2C9 enzim indükleyicileri ile (ör. rifampin, apalutamid, efavirenz, enzalutamid, fenitoin) eş zamanlı kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Tüberkülozun da (TB) dahil olduğu aktif ciddi sistemik enfeksiyonlar (bkz. bölüm 4.4)
- Ciddi karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2)
- Hamilelik ve emzirme (bkz. bölüm 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Abrositinib aşağıdaki hasta gruplarında yalnızca uygun başka bir alternatif tedavi yoksa kullanılmalıdır.
- 65 yaş ve üstü hastalar
- Mevcut durumda sigara kullanan veya geçmişte uzun süre sigara kullanmış hastalar,
- Diğer kardiyovasküler veya malignite risk faktörlerine sahip olan hastalar,
- Yukarıda listelenlerin dışında VTE risk faktörlerine sahip olan hastalar

Enfeksiyonlar /ciddi enfeksiyonlar

CİBİNQO tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda en sık gözlenen ciddi enfeksiyonlar herpes simpleks, herpes zoster ve pnömonidir (bkz. bölüm 4.8).

Genellikle erişkin hastalarda ve diyabetik popülasyonda enfeksiyon görülme insidansı daha yüksek olduğu için erişkin ve diyabetik hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. 65 yaş ve üstü hastalarda yalnızca uygun başka bir alternatif tedavi yoksa kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Aktif, ciddi sistemik enfeksiyonu olan hastalarda tedavi başlatılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Aşağıda listelenen hastalar için CİBİNQO ile tedaviye başlamadan önce riskler ve yararlar değerlendirilmelidir:

- Kronik veya rekürren enfeksiyonu olan hastalar
- TB'ye maruz kalmış hastalar
- Ciddi veya fırsatçı enfeksiyon hikayesi olan hastalar
- Endemik TB veya endemik mikoz bölgelerinde ikamet eden veya seyahat eden veya
- Enfeksiyona yatkın hale getirebilecek altta yatan durumlara sahip hastalar.

Hastalar CİBİNQO tedavisi sırasında ve sonrasında enfeksiyon belirti ve bulgularının gelişmesi açısından yakından takip edilmelidir. Tedavi sırasında yeni bir enfeksiyon görülen hastaya tanısal testler derhal ve eksiksiz olarak yapılmalı ve uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Hasta yakından izlenmeli ve standart tedaviye yanıt vermiyorsa CİBİNQO tedavisine ara verilmelidir.

Tüberküloz

Tüberküloz abrositinib klinik çalışmalarında gözlenmiştir. CİBİNQO tedavisinden önce hastalar tüberküloz (TB) açısından taranmalı ve TB açısından yüksek endemik yerlerde yaşayan hastaların yıllık olarak değerlendirilmesi düşünülmelidir. CİBİNQO aktif TB'si olan hastalara verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3). Yeni latent TB teşhisi alan veya önceden tedavi edilmemiş latent TB hastalarına CİBİNQO tedavisi başlanmadan önce latent TB için önleyici tedavi başlanmalıdır.

Viral reaktivasyon

Klinik çalışmalarda herpes virüs reaktivasyonu (örneğin herpes zoster, herpes simpleks) dahil olmak üzere viral reaktivasyon olguları raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8). Herpes zoster enfeksiyonu oranı 200 mg ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri tıbbi herpes zoster öyküsü olan, olaydan önce ALC<$1x10^3/mm^3$ değeri tekrarlamış olan ve başlangıçta ciddi atopik dermatiti olan hastalarda daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). Bir hastada herpes zoster gelişirse, epizod düzelene kadar tedaviye geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

CİBİNQO ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında klinik kılavuzlar doğrultusunda viral hepatit için tarama yapılmalıdır. Aktif hepatit B ya da hepatit C bulgusu (pozitif hepatit C PCR) olan hastalar, klinik çalışmalara alınmamıştır (bkz. bölüm 5.2). Hepatit B yüzey antijeni negatif, hepatit B temel antikoru pozitif ve hepatit B yüzey antikoru pozitif olan hastalara, hepatit B virüsü (HBV) DNA için test yapılmıştır. HBV DNA değeri tayin alt sınırının (LLQ) üstünde olan hastalar çalışmalara dahil edilmemiştir. HBV DNA değeri negatif veya LLQ değerinin altında olan hastalar CİBİNQO ile tedaviye başlayabilmiştir ve bu hastalarda HBV DNA izlenmiştir. HBV DNA saptanırsa, hepatoloğa danışılmalıdır.

Aşılamalar

CİBİNQO alan hastalarda aşılama cevapları ile ilgili veri yoktur, CİBİNQO tedavisine başlanmadan hemen önce veya tedavi sırasında canlı veya zayıflatılmış aşı uygulamasından kaçınılmalıdır. CİBİNQO kullanmaya başlamadan önce hastaların aşılarının, profilaktik herpes zoster aşılaması da dahil olmak üzere, güncel bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak tamamlanması tavsiye edilmektedir.

Venöz tromboembolism (VTE)

CİBİNQO kullanan hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) olayları raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8).

Romatoid artritli hastaların (en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan ve 50 yaşın üzerinde olanlar) tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü) ile yapılan büyük bir randomize aktif-kontrollü çalışmasında, doza bağımlı olarak, TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında tofasitinib ile VTE, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) daha yüksek oranda görülmüştür.

Abrositinib 200 mg ile abrositinib 100 mg karşılaştırıldığında, 200 mg'da daha yüksek bir VTE riski gözlenmiştir.

Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri olan hastalarda (ayrıca bkz. bölüm 4.4 "Major advers kardiovasküler olaylar (MAKO)" ve "Malignite"), abrositinib yalnızca uygun tedavi alternatifleri mevcut değilse kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri dışındaki bilinen VTE risk faktörleri olan hastalarda abrositinib dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri dışındaki VTE risk faktörleri VTE öyküsü, büyük ameliyat geçiren hastalar, immobilizasyon, kombinasyon hormonal kontraseptifler veya hormonal replasman tedavisi kullanımı, kalıtsal koagülasyon bozukluğunu içerir.

Abrositinib tedavisi sırasında hastalar periyodik olarak VTE riskindeki değişiklikleri değerlendirmek için yeniden değerlendirilmelidir.

Dozdan bağımsız olarak VTE belirtileri ve semptomları olan hastalar hızlı bir şekilde değerlendirilmeli ve şüpheli VTE'li hastalarda abrositinib kesilmelidir.

Major advers kardiyovasküler olaylar (MAKO)

Abrositinb alan hastalarda MAKO görülmüştür.

50 yaş ve üstü ve en az bir kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan büyük bir randomize aktif-kontrollü çalışmasında, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs (MI) ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan majör advers kardiyovasküler olayların (MAKO) oranı daha yüksektir.

Bu yüzden 65 yaş ve üstü hastalarda, halihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalarda ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda abrositinib başka bir uygun alternatif tedavi yok ise kullanılmalıdır.

Malignite (Melanom dışı cilt kanseri [MDCK] hariç)

Lenfoma ve diğer kötü huylu tümörler, abrositinib de dahil olmak üzere JAK inhibitörü alan hastalarda bildirilmiştir.

Romatoid artrit hastalarında tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü) üzerinde yapılan büyük bir randomize kontrollü çalışmada, en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri hastalarda malignitelerin, TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında özellikle akciğer kanseri, lenfoma ve melanom dışı cilt kanseri (NMSC) tofasitinib ile daha yüksek gözlemlenmiştir.

Abrositinib 100 mg ile karşılaştırıldığında abrositinib 200 mg kullanımında daha yüksek oranda (melanom dışı cilt kanseri, MDCK hariç) malignite gözlemlenmiştir.

65 yaş ve üzeri hastalarda, halihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalarda veya diğer malignite risk faktörlerine sahip hastalarda (örneğin mevcut malignite veya malignite öyküsü olan hastalarda), abrositinib yalnızca uygun tedavi alternatifleri mevcut değilse kullanılmalıdır.

Melanom dışı cilt kanseri

MDCK'lar abrositinib kullanan hastalarda bildirilmiştir. Cilt kanseri için yüksek risk taşıyan hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilmektedir.

Hematolojik anormallikler

Klinik çalışmalarda hastaların %0,5'inden azında tekrarlanan ALC <0,5 × 10^3/mm^3 ve trombosit sayısı <50 × 10^3/mm^3 gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Trombosit sayısı <150 × 10^3/mm^3, ALC <0,5 × 10^3/mm^3, ANC <1,2 × 10^3/mm^3 veya hemoglobin değeri <10 g/dl olan hastalarda CİBİNQO ile tedaviye başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2). Tam kan sayımı tedaviye başlandıktan 4 hafta sonra tekrar bakılmalı ve ardından rutin hasta yönetimine uygun şekilde izlenmelidir (bkz. tablo 1).

Lipidler

Plasebo ile karşılaştırıldığında CİBİNQO ile tedavi gören hastalarda kan lipid parametrelerinde doza bağlı artış rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedaviye başlandıktan yaklaşık 4 hafta sonra ve ardından hastaların kardiyovasküler hastalık risklerine göre lipid parametreleri değerlendirilmelidir (bkz. tablo 1). Lipid değerlerindeki yükseklikllerinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirlenmemiştir. Anormal lipid parametreleri olan hastalar, hiperlipidemi ile ilişkili bilinen kardiyovasküler riskler nedeniyle klinik kılavuzlara göre daha dikkatli izlenmeli ve yönetilmelidir.

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda gözlenen güvenlilik profili, aşağıdaki istisnalar dışında yetişkin popülasyonununkine benzerdir. 65 yaş ve üzerindeki hastaların daha yüksek bir oranı klinik çalışmaları bırakmıştır ve genç hastalara kıyasla ciddi advers reaksiyonlara sahip olma olasılığı daha yüksektir; 65 yaş ve üzerindeki hastalarda düşük trombosit ve ALC değerleri geliştirme olasılığı daha yüksektir; 65 yaş ve üzerindeki hastalarda herpes zoster insidansı genç hastalardan daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). 75 yaşın üzerindeki hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

65 yaş ve üzeri hastalarda kullanım

65 yaş üstü hastalardaki artmış MAKO, malignite, ciddi enfeksiyonlar ve tüm nedenlere bağlı ölümler (geniş randomize tofasitinib (diğer bir JAK inhibitörü) çalışmasında gözlemlendiği gibi) göz önüne alındığında bu grup hastada abrositinib başka uygun tedavi alternatifi yoksa kullanılmalıdır.

İmmunosüpresif durumlar veya ilaçlar

İmmün yetmezlik bozukluğu olan hastalar veya kalıtsal immün yetmezliği olan birinci derece akrabaları klinik çalışmaların dışında tutulmuştur ve bu hastalar hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir.

Biyolojik immünomodülatörler, siklosporin veya diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi güçlü immünosupresanlar ile kombinasyon çalışılmamıştır. Bunların CİBİNQO ile birlikte kullanımları, aditif immünosüpresyon riski göz ardı edilemeyeceğinden önerilmemektedir.

Yardımcı maddeler
Bu ilaç, her tablette laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların abrositinibin farmakokinetiğini (PK) etkileme potansiyelleri

Abrositinib, ağırlıklı olarak CYP2C19 ve CYP2C9 daha az olarakta CYP3A4 ve CYP2B6 enzimleri tarafından metabolize edildir ve etkin metabolitleri organik anyon taşıyıcı 3'ün (OAT3) substratları olup böbrek yoluyla atılır. Bu nedenle, abrositinib ve/veya onun aktif metabolitlerinin maruziyetleri, bu enzimleri ve taşıyıcıları engelleyen ya da indükleyen müstahzarlardan etkilenebilir. Bu sonuçlar temelinde, uygun olduğu şekilde yapılacak doz düzenlemeleri bölüm 4.2'de özetlenmektedir.

CYP2C19/CYP2C9 inhibitörleriyle birlikte uygulama

Abrositinib 100 mg, fluvoksamin (güçlü CYP2C19 ve orta derecede CYP3A inhibitörü) ya da flukonazol (güçlü CYP2C19, orta derecede CYP2C9 ve CYP3A inhibitörü) ile eş zamanlı olarak uygulandığında, abrositinib etkin kısmının (bkz. bölüm 5.2) maruziyet derecesi, tek başına uygulamaya kıyasla sırasıyla %91 ve %155 artmıştır (bkz. bölüm 4.2).

CYP2C19/CYP2C9 indükleyicileri ile birlikte uygulama

Abrositinib 200 mg'ın, CYP enzimlerinin güçlü bir indükleyicisi olan rifampisinin birden fazla dozunun ardından uygulanması, abrositinib etkin kısım maruziyetlerinde yaklaşık %56 azalmaya yol açmıştır (bkz. bölüm 4.2).

OAT3 inhibitörleriyle birlikte uygulama

Abrositinib 200 mg, bir OAT3 inhibitörü olan probenesidle eş zamanlı uygulandığında, abrositinibin etkin kısım maruziyetleri yaklaşık %66 artmıştır. Bu klinik olarak anlamlı değildir ve doz ayarlaması gerekmemektedir.

Gastrik pH arttıran müstahzarlarla birlikte kullanım

Abrositinib 200 mg, bir H2-reseptör antagonisti olan famotidin 40 mg ile birlikte uygulandığında, abrositinib etkin kısım maruziyetleri yaklaşık %35 oranında azalmıştır. Antasitler veya proton pompa inhibitörleri (omeprazol) ile gastrik pH'ı yükseltmenin abrositinibin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır ve famotidin ile görülene benzer olabilir. Abrositinibin etkililiğini azaltabileceğinden, gastrik pH'ı artıran ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalar için daha yüksek olan 200 mg günlük doz düşünülmelidir.

Abrositinibin diğer ilaçların PK'larını etkileme potansiyeli
Oral kontraseptiflerle (ör. etinil östradiyol/levonorgestrel) yapılan etkileşim çalışmalarında abrositinibin klinik açıdan anlamlı etkileri gözlenmemiştir.

In vitro ortamda abrositinib, P-glikoprotein (P-gp) inhibitörüdür. Dabigatran eteksilat (bir P-gp substratı), abrositinib 200 mg'lık tek bir dozla birlikte uygulandığında, dabigatran EAA_{inf} ve C_{maks} değerleri, tek başına uygulamaya kıyasla sırasıyla yaklaşık %53 ve %40 artmıştır.

Abrositinib ile dabigatran beraber kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Abrositinibin diğer P-gb substratlarının farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Digoksin gibi dar bir terapötik indekse sahip P-gp substratlarının seviyeleri artabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

In vitro ortamda abrositinib, CYP2C19 enziminin inhibitörüdür. Günde bir kez 200 mg abrositinib ile 10 mg tek doz omeprazolün birlikte uygulanması, omeprazolün EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini yaklaşık %189 ve %134 artırmıştır, bu, abrositinibin CYP2C19 enziminin orta düzey bir inhibitörü olduğunu gösterir. Abrositinib, birincil olarak CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilen dar terapötik indeksli ilaçlarla (örn. S- mefenitoin ve klopidogrel) birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Birincil olarak CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar için (örn. sitalopram, klobazam, essitalopram ve selumetinib) ürün bilgilerine göre doz ayarlaması gerekebilir.

Günde bir kez 200 mg abrositinibin 100 mg tek doz kafein ile birlikte uygulanması, kafeinin EAA_{inf} değerini %40 artırır ve C_{maks} üzerinde hiçbir etkisi olmaz; bu, abrositinibin CYP1A2 enziminin hafif düzey bir inhibitörü olduğunu düşündürür. Genel bir doz ayarlaması önerilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

CİBİNQO'nun 12 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu yaş grubu ile ilgili etkileşim çalışması da dahil veri mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara CİBİNQO tedavisi sırasında ve son dozdan 1 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda hamilelik planlaması ve doğum kontrolü konusu göz önüne alınmalıdır.

Gebelik dönemi

Abrositinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Abrositinibin hamile sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetal ölüme, hamile sıçanların ve tavşanların fetüslerinde iskeletsel varyasyonlara neden olduğu ve sıçanlarda doğum ve peri/postnatal gelişimi etkilediği gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3).
CİBİNQO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Abrositinibin insan sütünde bulunduğuna, emzirilen bebek üzerindeki etkilerine veya süt üretimi üzerindeki etkilerine dair veri yoktur. Emziren sıçanlarda abrositinib süte geçmiştir. Emzirilen bebeğe zararlı olabilme riski göz ardı edilemez; laktasyon döneminde CİBİNQO kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlardaki bulgulara göre, CİBİNQO'nun ağız yoluyla uygulanması, üreme potansiyeli olan kadınlarda fertilitenin geçici olarak azalmasına yol açabilir. Dişi sıçanların fertilitesi üzerindeki bu etkiler, abrositinibin ağız yoluyla uygulaması sonlandırıldıktan 1 ay sonra normale dönmüştür (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CİBİNQO'nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En yaygın rapor edilen advers etkiler mide bulantısı (%15,1), baş ağrısı (%7,9), akne (%4,8), herpes simpleks (%4,2), kan kreatin fosfokinazı artışı (%3,8), kusma (%3,5), sersemlik (%3,4) ve üst abdominal ağrı (%2,2) olmuştur. En sık görülen ciddi advers reaksiyonlar enfeksiyonlar (%0,3) olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Atopik dermatit klinik çalışmalarında toplam 3.848 hasta abrositinib ile tedavi görmüştür. Bunların arasında 3.050 hasta (5.166 hasta yılı maruziyeti temsil eder), güvenlilik analizi için birleştirilmiştir. Birleştirilmiş güvenlilik analizine sabit dozda 200 mg abrositinib alan 1.997 hasta ve sabit dozda 100 mg alan 1.053 hasta dahil edilmiştir. 2.013 hasta en az 48 hafta abrositinibe maruz kalmıştır. 16 hafta boyunca plaseboya kıyasla abrositinib güvenliliğinin değerlendirilmesi amacıyla, beş adet plasebo kontrollü çalışmanın verisi birleştirilmiştir (703 hasta günde bir kez 100 mg, 684 hasta günde bir kez 200 mg ve 438 hasta plasebo grubundadır).

Atopik dermatit hastalarında yapılan klinik çalışmalara göre advers ilaç reaksiyonları, sistem/organ sınıfı ve aşağıda belirtilen sisteme göre belirlenmiş sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (> 1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Herpes simpleks[a], Herpes zoster[b]

Yaygın olmayan : Pnömoni

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Trombositopeni, lenfopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Hiperlipidemi[c]

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı, sersemlik

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan : Venöz tromboemboli[d]

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Bulantı

Yaygın : Kusma, üst abdominal ağrı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Akne

Araştırmalar

Yaygın : Kan kreatin fosfokinaz düzeyi artışı> 5x ULN[e]

a. Herpes simpleks, oral herpes, oftalmik herpes simpleks, genital herpes ve herpes dermatiti içerir.
b. Herpes zoster, oftalmik herpes zosteri içerir.
c. Hiperlipidemi, dislipidemi ve hiperkolesterolemiyi içermiştir.
d. Venöz tromboembolizm, pulmoner emboli ve derin ven trombozunu içerir.
e. Laboratuvar izlemi sırasında belirlenen değişiklikleri içerir (aşağıdaki metne bakınız).

Seçilmiş yan etkilerin açıklanması

Enfeksiyonlar

16 haftaya kadar plasebo kontrollü çalışmalarda enfeksiyonlar, plaseboyla tedavi gören hastaların %27,4'ünde, abrositinib 100 mg ve 200 mg ile tedavi gören hastaların sırasıyla %34,9'u ve %34,8'inde rapor edilmiştir. Çoğu enfeksiyon hafif veya orta derecededir. Plaseboya kıyasla 200 mg ve 100 mg gruplarında enfeksiyonla ilişkili advers reaksiyon bildiren hastaların yüzdeleri şunlardır: herpes simpleks (%4,2 ve %2,8'e karşı %1,4), herpes zoster (%1,2 ve %0,6'ya karşı %0), pnömoni (%0,1 ve %0,1'e karşı %0). Herpes simpleks veya egzama herpetikum öyküsü olan hastalarda herpes simpleks daha sıktır. Herpes zoster olaylarının çoğu tek bir dermatomu içerir ve ciddi değildir. Fırsatçı enfeksiyonların çoğu herpes zoster vakaları olup (abrositinib 100 mg grubunda 100 hasta yılında 0,70 ve abrositinib 200 mg grubunda 100 hasta yılında 0,96) büyük kısmı ciddi olmayan multidermatomal kutanöz enfeksiyonlardır. Uzun süreli uzatma çalışması da dahil olmak üzere, klinik çalışmalarda abrositinib 100 mg veya 200 mg dozlarla tutarlı şekilde tedavi edilen tüm hastalar arasında, herpes zoster insidans oranı abrositinib 200 mg ile tedavi edilen hastalarda (100 hasta yılı başına 4,36) 100 mg ile tedavi edilen hastalara (100 hasta yılı başına 2,61) göre daha yüksektir. Herpes zoster insidans oranları, 65 yaş ve üzeri hastalarda (HR 1,76), tıbbi herpes zoster öyküsü olan hastalarda (HR 3,41), başlangıçta şiddetli atopik dermatiti olan hastalarda (HR 1,17) ve herpes zoster olayından önce ALC $<1,0 \times 10^3/mm^3$ (HR 2,18) değeri tekrarlamış olan hastalarda daha yüksektir (bkz. bölüm 4.4).

16 haftaya kadar plasebo kontrollü çalışmalarda ciddi enfeksiyon oranı, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılı başına 1,81, 100 mg ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılı başına 3,32 ve 200 mg ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılı başına 1,12 olaydır.Uzun dönem uzatma çalışması da dahil olmak üzere klinik çalışmalarda abrositinib 100 mg veya 200 mg'lık dozlarla tutarlı şekilde tedavi edilen hastaların tümünde ciddi enfensiyon oranı 100 mg

ile tedavi edilen 100 hasta yılı başına 2,20 ve 200 mg ile tedavi edilen 100 hasta yılı başına 2,46 olaydır. En yaygın rapor edilen ciddi enfeksiyonlar, herpes simpleks, herpes zoster ve pnömoni olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Venöz tromboemboli

Uzun dönem uzatma çalışması da dahil klinik çalışmalarda abrositinib 100 veya 200 mg'lık dozlarla tutarlı şekilde tedavi gören tüm hastalar arasında PE oranı, 200 mg için 100 hasta yılı başına 0,21 ve 100 mg için 100 hasta yılı başına 0,05 olaydır. DVT oranı, 200 mg grubunda 100 hasta yılı başına 0,06 ve 100 mg grubunda 100 hasta yılı başına 0,05 olaydır (bkz. bölüm 4.4).

Trombositopeni

16 haftaya kadar süren plasebo kontrollü çalışmalarda, CİBİNQO tedavisi, trombosit sayısında doza bağımlı bir azalmayla ilişkilidir. Trombosit üzerindeki en yüksek etkiler 4 hafta içinde gözlenmiş, bundan sonra trombosit sayısı, tedaviye devam edilmesine rağmen başlangıç düzeyine doğru dönmüştür. Trombosit sayıları $<50 \times 10^3/mm^3$ değeri tekrarlamış olan, 200 mg'a maruz bırakılan hastaların %0,1'inde ve 100 mg veya plaseboyla tedavi gören 0 hastada rapor edilmiştir.Uzun dönem uzatma çalışması da dahil olmak üzere klinik çalışmalarda abrositinib 100 mg veya 200 mg'lık dozlarla tutarlı şekilde tedavi edilen tüm hastalar arasında trombosit sayıları $<50 \times 10^3/mm^3$ değeri tekrarlamış olan, 200 mg için 100 hasta yılı başına 0,15 ve 100 mg için 100 hasta yılı başına 0'dır ve en çok 4. haftada gerçekleşmiştir. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda trombosit sayısı $<75\times 10^3/mm^3$ olması oranı daha yüksektir (bkz. bölüm 4.4).

Lenfopeni

16 haftaya kadar süren plasebo kontrollü çalışmalarda, ALC $<0,5 \times 10^3/mm^3$ değeri tekrarlamış olan, 200 mg ile tedavi gören hastaların %0,3'ünde ve 100 mg veya plaseboyla tedavi gören 0 hastada gerçekleşmiştir. Her iki vaka da ilk 4 haftalık maruziyet esnasında gerçekleşmiştir. Uzun dönem uzatma çalışması da dahil olmak üzere klinik çalışmalarda abrositinib 100 mg veya 200 mg'lık dozlarla tutarlı şekilde tedavi edilen CİBİNQO'ya maruz bırakılan tüm hastalar arasında, ALC $<0,5 \times 10^3/mm^3$ değeri tekrarlamış olan, 200 mg için 100 hasta yılı başına 0,34 ve 100 mg için 100 hasta yılı başına 0'dır. En yüksek oran 65 yaş ve üzerindeki hastalarda gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Lipit yükselmeleri

16 haftaya kadar süren plasebo kontrollü çalışmalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-c), toplam kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde (HDL-c) 4. haftada plaseboya kıyasla doza bağımlı bir artış olmuştur ve bunlar, tedavi dönemindeki nihai ziyarete kadar yüksek kalmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastalara göre abrositinib ile tedavi edilen hastalarda LDL/HDL oranında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Hiperlipidemiyle bağlantılı olaylar, abrositinib 100 mg'a maruz bırakılan hastaların %0,4'ünde, 200 mg'a maruz bırakılan hastaların %0,6'sında ve plaseboya maruz bırakılan 0 hastada gerçekleşmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Kreatinin fosfokinaz yükselmeleri (CPK)

16 haftaya kadar süren plasebo kontrollü çalışmalarda CPK değerlerinde plaseboyla tedavi gören hastaların %1,8'inde, 100 mg ile tedavi gören hastaların %1,8'inde ve 200 mg ile tedavi gören hastaların %3,8'inde anlamlı artışlar ($> 5 \times$ ULN) meydana gelmiştir. Çoğu yükselme geçici olmuş ve hiçbiri tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

Mide bulantısı

16 haftaya kadar süren plasebo kontrollü çalışmalarda mide bulantısı, plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,8'inde ve 100 mg ve 200 mg ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %6,3 ve %15,1'inde rapor edilmiştir. Abrositinib ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde bulantı nedeniyle tedavi kesilmiştir. Bulantısı olan hastaların %63,5'inde bulantı tedavinin ilk haftasında başlamıştır. Medyan mide bulantısı süresi 15 gün olmuştur. Çoğu vaka hafif veya orta derecede gerçekleşmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Atopik dermatit klinik çalışmalarında toplam 635 adolesan hasta (12 ila 18 yaş arası) abrositinib ile tedavi edilmiştir; bu da 1.326,1 hasta yıllık maruziyeti temsil etmektedir. Atopik dermatit klinik çalışmalarında adolesanlarda gözlenen güvenlilik profili, yetişkin popülasyonunkine benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

CİBİNQO, klinik çalışmalarda 28 gün boyunca günde 800 mg ve 400 mg'lık tek bir oral doza kadar uygulanmıştır. Advers reaksiyonlar, daha düşük dozlarda görülenlerle karşılaştırılabilirdir ve hiçbir spesifik toksisite tanımlanmamıştır. Doz aşımı olması durumunda, hasta advers reaksiyon belirti ve semptomları için izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.8). Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Doz aşımı için CİBİNQO'nun spesifik bir antidotu mevcut değildir.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde 800 mg'lık oral yolla uygulanan tek doza kadar uygulamada elde edilen farmakokinetik verilere göre, uygulanan dozun %90'ından fazlasının 48 saat içinde elimine edilmesi beklenmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer dermatolojik ürünler, dermatit ajanları, kortikosteroid dışında

ATC kodu: D11AH08

Etki mekanizması:

Abrositinib, Janus kinaz (JAK)1 inhibitörüdür. JAK'lar, hematopoiez ve bağışık hücre işlevi proseslerini etkilemek üzere, hücre zarındaki sitokinlerden veya büyüme faktörü-reseptör etkileşimlerinden oluşan sinyalleri ileten hücre içi enzimlerdir. JAK'lar, gen ekspresyonu da dahil olmak üzere hücre içi etkinliği modüle eden Sinyal Transdüserlerini ve Transkripsiyon Etkinleştiricileri (STAT) fosforile eder ve etkinleştirir. JAK1 inhibisyonu STAT'ların fosforilasyonunu ve etkinleşmesini engelleyerek sinyalizasyon yolunu modüle eder.

Biyokimyasal tayinde abrositinib, diğer 3 JAK izoformu olan JAK2 (28 kat), JAK3 (>340 kat) ve tirozin kinaz 2 (TYK2, 43 kat)'ye kıyasla JAK1 için seçiciliği vardır. Hücresel ortamlarda, tercihen JAK1'i içeren çiftleri işaretleyerek sitokin kaynaklı STAT fosforilasyonunu inhibe eder ve JAK2/JAK2 veya JAK2/TYK2 çiftleri tarafından verilen sinyalleri yedekler. Spesifik JAK enzimlerinin seçici enzimatik inhibisyonunun klinik etkisiyle ilgisi şu anda bilinmemektedir.

Farmakodinamik etkiler

Klinik biyobelirteçler

Abrositinib ile tedavi, atopik dermatitte inflamasyonun serum biyobelirteçlerinde [interlökin-31 (IL-31), interlökin-22 (IL-22), eozinofil sayısı ve timus ve etkinleşme regüle kemokin (TARC)], JAK1 sinyalinde [doğal öldürücü (NK) hücre sayısı ve interferon gama kaynaklı protein 10 (IP-10) veya her ikisinde [yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP)] doza bağlı azalmayla ilişkilendirilmiştir. Bu değişiklikler, tedavi kesildikten sonra geri döndürülebilir.

Ortalama mutlak lenfosit sayısı, abrositinib ile tedaviye başladıktan 2 hafta sonra artmış ve tedavinin 9. ayında başlangıca dönmüştür. Çoğu hasta referans aralığındaki ALC'yi korumuştur. Abrositinib ile tedavi, B hücre sayısında doza bağlı bir artış ve NK hücre sayılarında doza bağlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. B hücresi ve NK hücre sayılarındaki bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Abrositinibin QTc aralığındaki etkisi, plasebo ve pozitif kontrollü kapsamlı bir QT çalışmasında tek bir supraterapötik doz abrositinib 600 mg alan deneklerde incelenmiştir. Abrositinibin konsantrasyona bağlı QTc uzatma etkisi görülmüştür. QTc aralığındaki artış ortalama (%90 GA) 6,0 (4,52, 7,49) milisaniyedir. Bu da test edilebilen dozda abrositinibin QTc aralığında klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

12-16 hafta boyunca 1616 hasta üzerinde yapılan, 3 adet pivot, faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda (MONO-1, MONO-2 ve COMPARE) abrositinibin monoterapi olarak ve arka plandaki ilaçlı topikal tedavilerle kombinasyonlu olarak etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Ek olarak, 52 hafta boyunca monoterapide (yanan hastalarda kurtarma tedavisi seçeneği ile) 1233 hasta üzerinde yapılan, faz 3 indüksiyon, randomize geri çekme, çift kör, plasebo kontrolü çalışmada (REGIMEN) abrositinibin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu 4 çalışmadaki hastalar, randomizasyon öncesindeki başlangıç ziyaretinde Araştırmacının Global Değerlendirmesi (IGA) skoru ≥3, Egzama Alanı ve Şiddeti Endeksi (EASI) skoru ≥16, vücut yüzey alanı (BSA) dahiliyeti ≥%10 ve Pik Kaşıntı Sayısal Derecelendirme Ölçeği (PP-NRS) ≥4 değerleriyle tanımlandığı şekilde orta düzey ile şiddetli arası atopik dermatitli, 12 yaş ve üstü hastalardır. Önceden yetersiz yanıt alan veya topikal tedavilerin tıbbi olarak önerilmediği ya da sistemik tedaviler almış olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmeye uygundur. Ana çalışmalarını tamamlayan tüm hastalar, uzun dönem uzatma çalışması EXTEND'e kaydolmaya uygundur.

Temel karakteristikler

Plasebo kontrollü çalışmalarda (MONO-1, MONO-2, COMPARE) ve açık etiketli indüksiyon, randomize geri çekme çalışmasında (REGIMEN), tüm tedavi gruplarında %41,4 ila %51,1

kadın, %59,3 ila %77,8 Kafkas kökenli, %15,0 ila %33,0 Asyalı ve %4,1 ila %8,3 Siyahidir ve ortalama yaş 32,1 ila 37,7 yıldır. Bu çalışmalara 65 yaş ve üzeri toplam 134 hasta kaydolmuştur. Bu çalışmalarda, %32,2 ila %40,8'inin başlangıç IGA'sı 4'tür (şiddetli atopik dermatit) ve hastaların %41,4 ila %59,5'i önceden atopik dermatit için sistemik tedavi almıştır. Başlangıç ortalama EASI puanı 28,5 ila 30,9 arasında, PP-NRS değeri 7,0 ila 7,3 arasında ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) 14,4 ila 16,0 arasında değişmektedir.

Klinik yanıt

12 haftalık monoterapi (MONO-1, MONO-2) ve 16 haftalık kombinasyon tedavisi (COMPARE) çalışmaları

12. haftada veya 16. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında, hastaların önemli ölçüde daha büyük bir oranı, günde bir kez 100 mg veya 200 mg abrositinib ile birincil sonlanım noktaları olan IGA 0 veya 1 ve/veya EASI-75'e ulaşmıştır (bkz. tablo 2 ve tablo 3).

Plasebo ile karşılaştırıldığında, hastaların önemli ölçüde daha büyük bir kısmı, günde bir kez 100 mg veya 200 mg abrositinib ile PP-NRS'de en az 4 puanlık bir iyileşme sağlamıştır. Bu iyileşme 2. hafta kadar erken bir tarihte gözlenmiş ve 12 hafta boyunca devam etmiştir (şekil 1).

COMPARE çalışmasında, 2. haftada 200 mg abrositinibin dupilumab ile karşılaştırıldığındaki üstünlüğü, ilk dozdan sonra 4. gün gibi erken bir tarihte görülen önemli ölçüde daha yüksek kaşıntı yanıtları ile PP-NRS'de en az 4 puanlık iyileşme elde eden hastaların oranı açısından gösterilmiştir.

MONO-1, MONO-2 ve COMPARE'deki alt gruplardaki (örn. ağırlık, yaş, cinsiyet, ırk ve önceki sistemik immünosupresan tedavi) tedavi etkileri, genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlıdır.

Tablo 2. 12. haftada abrositinib monoterapisinin etkililik sonuçları

	MONO-1[d]			**MONO-2[d]**		
	Hafta 12			**Hafta 12**		
	Abrositinib monoterapi		**PBO N=77**	**Abrositinib monoterapi**		**PBO N=78**
	Günde bir kez 200 mg N=154	**Günde bir kez 100 mg N=156**		**Günde bir kez 200 mg N=155**	**Günde bir kez 100 mg N=158**	
	Yanıt Veren % (%95 GA)					
IGA 0 ya da 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)

Kısaltmalar:GA=güven aralığı; EASI=Egzama Alanı ve Şiddeti Endeksi; IGA=Araştırmacının Global Değerlendirmesi; N=randomize hasta sayısı; PBO=plasebo; PP-NRS=Pik Kaşıntı Sayısal Derecelendirme Ölçeği

a. IGA yanıt verenleri, IGA skoru temiz (0) ya da hemen hemen temiz (1) (5 puanlık ölçekte) olan ve başlangıç düzeyine göre ≥2 puan düşüş olan hastalar olmuştur.
b. EASI-75'e yanıt verenler, EASI değerinde başlangıç düzeyine göre ≥%75 iyileşme yaşayan hastalar olmuştur.
c. PP-NRS4'e yanıt verenler, başlangıca göre PP-NRS'de ≥ 4 puanlık iyileşme yaşayan hastalar olmuştur.
d. Abrositinib monoterapi olarak kullanılır.
e. Plaseboya karşı çokluk ayarlamasıyla istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 3. 12. ve 16. haftada topikal tedavi ile kombinasyon halinde abrositinibin etkililik sonuçları

	COMPARE[d]							
	Hafta 12				**Hafta 16**			
	Abrositinib + topikal		**PBO + topikal N=131**	**DUP + topikal N=243**	**Abrositinib+ topikal**		**PBO+ topikal N=131**	**DUP+ topikal N=243**
	Günde bir kez 200 mg N=226	**Günde bir kez 100 mg N=238**			**Günde bir kez 200 mg N=226**	**Günde bir kez 100 mg N=238**		
	Yanıt Veren % (%95 GA)							
IGA 0 ya da 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)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; DUP=Dupilumab; EASI=Egzama Alanı ve Şiddet İndeksi; IGA=Araştırmacı Küresel Değerlendirmesi; N= randomize edilen hasta sayısı; PBO=plasebo; PP-NRS=Peak Pruritus Sayısal Derecelendirme Ölçeği

a. IGA'ya yanıt verenler, IGA skoru temiz (0) veya neredeyse temiz (1) (5 puanlık bir ölçekte) ve başlangıca göre ≥ 2 puanlık bir düşüş olan hastalar olmuştur.

b. EASI-75'e yanıt verenler, başlangıca göre EASI'de ≥ %75 iyileşme yaşayan hastalar olmuştur.

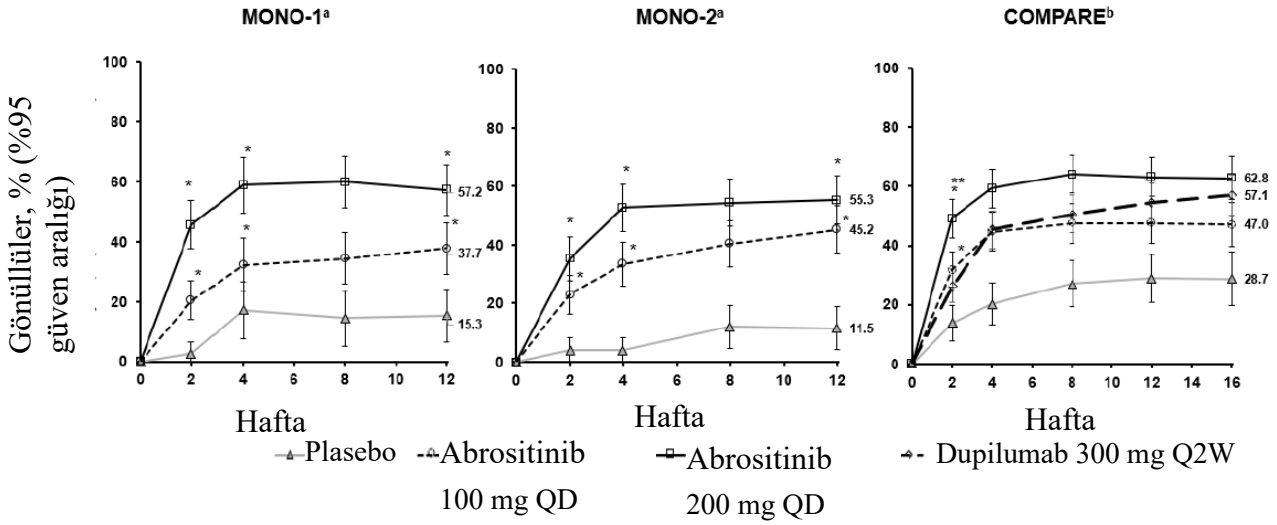
c. PP-NRS4'e yanıt verenler, başlangıca göre PP-NRS'de ≥ 4 puanlık iyileşme yaşayan hastalar olmuştur.

d. Abrositinib, topikal tedavi ile birlikte kullanılır.

e. Plaseboya karşı çokluk ayarlamasıyla istatistiksel olarak anlamlı.

MONO-1, MONO-2 ve COMPARE çalışmalarında zaman içinde PP-NRS4'e ulaşan hastaların oranı Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1. MONO-1, MONO-2 ve COMPARE'de zaman içinde PP-NRS4'e ulaşan hastaların oranı



Kısaltmalar: PP-NRS=Peak Pruritus Sayısal Derecelendirme Ölçeği; QD=günde bir kez; Q2W=2 haftada bir.

PP-NRS4'e yanıt verenler, başlangıca göre PP-NRS'de ≥ 4 puanlık iyileşme yaşayan hastalar olmuştur.

a. Abrositinib monoterapi olarak kullanılır.

b. Abrositinib, ilaçlı topikal tedavi ile birlikte kullanılır.

* Plaseboya karşı çokluk ayarlamasıyla istatistiksel olarak anlamlı.

** Dupilumab'a karşı çokluk ayarlamasıyla istatistiksel olarak anlamlı.

Sağlıkla ilgili olarak varılan sonuçlar

Hem monoterapi çalışmalarında (MONO-1 ve MONO-2) hem de kombinasyon tedavisi çalışmasında (COMPARE) 12. haftada plaseboya kıyasla abrositinib, çoğulluk açısından düzeltilmemiş; kaşıntı, uyku (SCORAD Sleep VAS), AD semptomları (POEM), yaşam kalitesi (DLQI) ve anksiyete ve depresyon semptomları (HADS) dahil olmak üzere hasta tarafından bildirilen sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiştir (bkz. tablo 4).

Tablo 4. 12. haftada topikal tedavi ile kombinasyon halinde ve abrositinib monoterapinin hasta bildirim sonuçları

	Monoterapi						**Kombinasyon tedavisi**		
	MONO-1			**MONO-2**			**COMPARE**		
	Günde bir kez 200 mg	**Günde bir kez 100 mg**	**PBO**	**Günde bir kez 200 mg**	**Günde bir kez 100 mg**	**PBO**	**Günde bir kez 200 mg + topikal**	**Günde bir kez 100 mg + topikal**	**PBO+ topikal**
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD uyku VAS, başlagıçtan değişiklik (%95 GA)	-3,7* (-4,2;-3,3)	-2,9* (-3,4;-2,5)	-1,6 (-2,2;-1,0)	-3,8* (-4,2;-3,4)	-3,0* (-3,4;-2,6)	-2,1 (-2,7;-1,5)	-4,6* (-4,9;-4,3)	-3,7* (-4,0;-3,4)	-2,4 (-2,8;-2,0)
DLQI ≥ 4 puanlık iyileşme, yanıt verenlerin yüzdesi	%72,6*	%67,2*	%43,6	%78,1*	%73,3*	%32,3	%86,4*	%74,7*	%56,5
POEM, başlangıçtan değişiklik (%95 GA)	-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 Anksiyete, Başlangıçtan değişiklik (%95 GA)	-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 Depresyon, Başlangıçtan değişiklik (%95 GA)	-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)

GA=güven aralığı; DLQI=Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi; HADS=Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği; N= randomize edilen hasta sayısı; PBO=plasebo; POEM=Hasta Odaklı Egzama Ölçümü; SCORAD=AD için PUANLAMA; VAS=görsel analog skala.

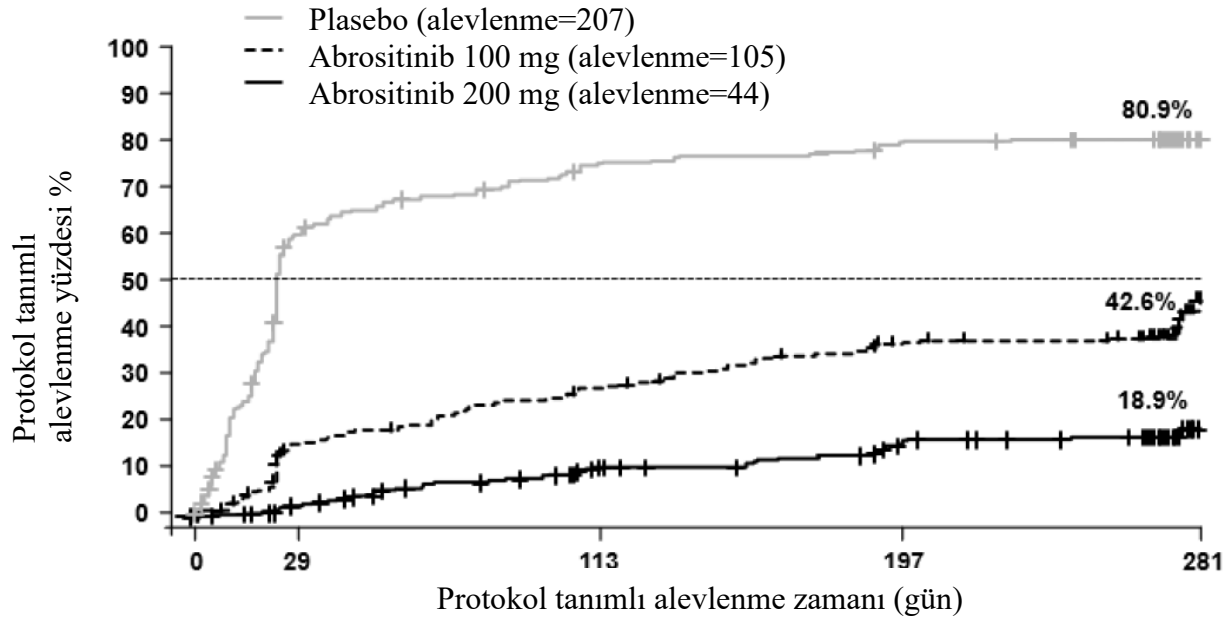
*Çokluk için düzeltme yapılmadan istatistiksel olarak anlamlı.

Açık etiketli indüksiyon, randomize geri çekme çalışması (REGIMEN)

Toplam 1233 hasta, 12 haftalık alıştırma aşamasında günde bir kez 200 mg açık etiketli abrositinib almıştır. Bu hastalar arasında 798 hasta (%64,7) yanıt veren kriterleri karşılamış (IGA [0 veya 1] yanıtı ve EASI-75 elde edilmesi olarak tanımlanır) ve plaseboya (267 hasta), günde bir kez 100 mg abrositinibe (265 hasta) veya günde bir kez 200 mg abrositinibe (266 hasta) randomize edilmiştir.

12 haftalık indüksiyondan sonra tedaviyi bırakan (plaseboya randomize edilen) hastalarda %19,1'e karşılık, devamlı tedavi (devamlı 200 mg) ve indüksiyon-idame tedavisi (12 hafta boyunca 200 mg, ardından 100 mg) sırasıyla %81,1 ve %57,4 olasılıkla alevlenmeyi önlemiştir. 200 mg'ın %16,2'si, 100 mg'ın %39,2'si ve plasebo hastalarının %76,4'ü dahil olmak üzere üç yüz elli bir (351) hasta, topikal tedavi ile kombinasyon halinde 200 mg abrositinib kurtarma ilacı almıştır.

Şekil 2. Protokol tanımlı alevlenme zamanı



Abrositinib monoterapi olarak kullanılır.

Protokol tanımlı alevlenme=12. haftadaki EASI yanıtının en az %50'sinin kaybı ve 2 veya daha yüksek bir IGA puanı.

Plaseboya karşı çokluk kontrollü $p < 0,0001$ 200 mg; plaseboya karşı 100 mg; 100 mg'a karşı 200 mg.

Uzun dönem etkililik

Nitelikli bir ana çalışmanın (örn. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) tam tedavi dönemini tamamlayan uygun hastalar, uzun dönem uzatma çalışması EXTEND'e kaydı için değerlendirilmiştir. EXTEND'de hastalar, arka plandaki ilaçlı topikal tedavi olsun veya olmasın abrositinib almıştır. Daha önce ana çalışmalarda günde bir kez 100 mg veya 200 mg abrositinibe randomize edilmiş hastalar, ana çalışmada olduğu gibi EXTEND'de de aynı doza devam etmiştir. EXTEND'de, hastalara ana çalışma tamamlanana kadar çift kör tedavi uygulanmış, ardından hastalar tek kör tedavi almıştır (tedavi ataması araştırmacılara açıklanmış, fakat hastalara verilmemiştir).

12 haftalık tedaviden sonra yanıt elde eden ve EXTEND'e giren hastaların çoğu, her iki abrositinib dozu için kümülatif abrositinib tedavisinde 96. haftada da yanıtını korumuştur [günde bir kez 100 mg ve günde bir kez 200 mg ile sırasıyla, IGA (0 veya 1) yanıtı için %64 ve %72, EASI-75 yanıtı için %87 ve %90 ve PP-NRS4 yanıtı için %75 ve %80].

12 haftalık tedaviden sonra yanıt alamayan ve EXTEND'e giren hastaların çoğu abrositinib ile devam eden tedavinin 24. haftasında (başlangıçtan itibaren) geç başlangıçlı yanıt elde etmişlerdir [günde bir kez 100 mg ve günde bir kez 200 mg için sırasıyla IGA (0 veya 1) yanıtı için %25 ve %29 ve EASI-75 için %50 ve %57]. 12. haftada kısmi yanıt alan hastaların, 12. haftada yanıt vermeyenlere göre 24. haftada tedavi yararı elde etme olasılığı daha yüksektir.

COMPARE çalışmasında dupilumab alan ve ardından EXTEND'e giren hastalar, EXTEND'e girdikten sonra günde bir kez 100 mg veya 200 mg abrositinibe randomize edilmiştir. Dupilumab'a yanıt vermeyenler arasında, hastaların önemli bir kısmı abrositinibe geçişten 12 hafta sonra yanıt elde etmiştir [günde bir kez 100 mg veya günde bir kez 200 mg için sırasıyla IGA (0 veya 1) yanıtı için %34 ve %47 ve EASI-75 için %68 ve %80].

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, atopik dermatit tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda abrositinib ile yapılan çalışmaların sonuçlarının gönderilmesi yükümlülüğünü ertelemiştir (bkz. bölüm 4.2 pediyatrik kullanım).

Abrositinibin monoterapi olarak 12 haftalık etkililiği ve güvenliliği, 12 ila 18 yaş arasındaki 124 hastayı içeren 2 faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda (MONO-1, MONO-2) değerlendirilmiştir. Buna ek olarak abrositinib monoterapisinin 52 hafta boyunca etkililik ve güvenliliği (alevlenen hastalar için kurtarma tedavisi seçeneği ile), 12 ila 18 yaş arasındaki 246 hastayı içeren açık etiketli bir indüksiyon, randomize geri çekme çalışmasında (REGIMEN) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, adölesan alt grubundaki sonuçlar, genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlıdır.

Abrositinibin arka plan ilaçlı topikal tedavi ile kombinasyon halinde 12 haftalık etkililiği ve güvenliliği, faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü TEEN çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmaya randomizasyon öncesi temel ziyarette IGA skoru ≥ 3, EASI skoru ≥ 16, BSA tutulumu ≥ %10 ve PP-NRS≥ 4 ile tanımlanan orta-şiddetli atopik dermatiti olan 12 ila 18 yaş arası 287 hasta dahil edilmiştir. Önceden topikal tedavilere yetersiz yanıt almış veya sistemik tedavi almış hastalar dahil edilmeye uygundur.

Temel karakteristikler

TEEN'de tüm tedavi gruplarında %49,1 kadın, %56,1 Kafkas, %33,0 Asyalı ve %6,0 Siyahi hastalardır. Medyan yaş 15 olup şiddetli atopik dermatitli hastaların oranı (IGA'sı 4) %38,6'dır.

MONO-1 ve MONO-2 ve TEEN çalışmasında adölesanlardaki 12 haftalık abrositinib tedavisinin havuzlanmış sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo.5. Havuzlanmış MONO-1 ve MONO-2'de ve TEEN çalışmasında adölesanlardaki 12. haftadaki etkililik sonuçları

	Havuzlanmış MONO-1 ve MONO-2			**TEEN[d]**		
	Günde 1 kez 200 mg abrositinib	**Günde 1 kez 100 mg abrositinib**	**Plasebo**	**Günde 1 kez 200 mg abrositinib**	**Günde 1 kez 100 mg abrositinib**	**Plasebo**
IGA 0 veya 1[a]						
N	48	50	23	93	89	94
Yanıt verenlerin %'si	31,3	22,0	8,7	46,2[e]	41,6[e]	24,5
95% GA	(18,1; 44,4)	(10,5; 33,5)	(0,0; 20,2)	(36,1; 56,4)	(31,3; 51,8)	(15,8; 33,2)
EASI-75[b]						
N	48	50	23	93	89	94
Yanıt verenlerin %'si	56,3	44,0	8,7	72,0[e]	68,5[e]	41,5
95% GA	(42,2; 70,3)	(30,2; 57,8)	(0,0; 20,2)	(62,9; 81,2)	(58,9; 78,2)	(31,5; 51,4)
PP-NRS4[c]						
N	36	42	22	74	76	84
Yanıt verenlerin %'si	61,1	28,6	9,1	55,4[e]	52,6	29,8
95% GA	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; EASI=Egzema Alan ve Ciddiyet İndeksi; IGA=Araştırıcılar Global Değerlendirmesi; N=randomize edilmiş hasta sayısı; PP-NRS=Pik Kaşıntı Numerik Derecelendirme Skalası

a. IGA yanıt verenler IGA skoru temiz (0) veya neredeyse temiz (1) (5 puanlık skala) ve başlangıçtan ≥ 2 puan düşüş görülen hastalar

b. EASI-75 yanıt verenler EASI başlangıca göre ≥ %75 gelişim görülen hastalar

c. PP-NRS4 yanıt verenler PP-NRS başlangıca göre ≥ 4-puan gelişim görülen hastalar

d. Abrositinib ilaçlı topikal tedaviler ile kullanılmıştır.

e. Plaseboya karşı çokluk ayarlamasıyla istatistiksel olarak anlamlı

Tedavinin 12. haftasından sonra yanıt elde eden ve uzun süreli uzatma çalışması EXTEND'e giren adölesan hastalar arasında, hastaların çoğunluğu her iki abrositinib dozu için kümülatif tedavinin 96. haftasında yanıtlarını korumuştur [Günde bir kez 100 mg ve 200 mg abrositinib ile sırasıyla IGA (0 veya 1) yanıtı için %62 ve %78, EASI-75 yanıtı için %89 ve %93 ve PP-NRS4 yanıtı için %77 ve %76].

Tedavinin 12. haftasından sonra yanıt elde edemeyen ve EXTEND'e giren adölesan hastalar arasında, hastaların bir kısmı abrositinibin her iki dozuyla devam eden tedavinin 24. haftasında (başlangıçtan itibaren) geç başlangıçlı yanıt elde etmiştir [Günde bir kez 100 mg ve 200 mg abrositinib ile sırasıyla IGA (0 veya 1) yanıtı için %34 ve %28 ve EASI-75 yanıtı için %41 ve %55].

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Abrositinibin farmakokinetik profili, hızlı emilimle (pik plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır) ve yaklaşık 5 saatlik eliminasyon yarılanma ömrüyle karakterize edilir. Abrositinibin kararlı hal plazma konsantrasyonları, günde bir kez uygulama sonrasında 48 saat içinde elde edilir.

Emilim:

Abrositinib, %91'den fazla ağız yoluyla emilim ve yaklaşık %60'lık mutlak ağız yoluyla biyoyararlanımla iyi emilir. Abrositinibin oral absorpsiyonu hızlıdır ve pik plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Abrositinibin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına günde bir kez uygulamadan sonra 48 saat içinde ulaşılır. Abrositinibin hem C_{maks} hem de EAA değeri, dozla orantılı olarak 200 mg'a kadar yükselmiştir. Abrositinib, yüksek yağ oranlı bir öğünle birlikte uygulandığında, abrositinib maruziyetleri üzerinde klinik açıdan anlamlı etki oluşmamıştır (EAA ve C_{maks} değeri sırasıyla yaklaşık %26 ve 29 artmıştır ve T_{maks} değeri 2 saat uzamıştır). Klinik çalışmalarda abrositinib, gıdaya bakılmadan uygulanmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Dağılım:

İntravenöz uygulama sonrasında abrositinibin dağılım hacmi yaklaşık 100 litredir. Dolaşımdaki abrositinibin ve etkin metabolitleri M1 ile M2'nin, sırasıyla yaklaşık %64'ü, %37'si ve %29'u plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Abrositinib ve etkin metabolitleri, kırmızı kan hücreleri ve plazma arasında eşit dağılır.

Biyotransformasyon:

Abrositinibin in vitro metabolizmasına, çoklu CYP enzimleri, CYP2C19 (yaklaşık %53), CYP2C9 (yaklaşık %30), CYP3A4 (yaklaşık %11) ve CYP2B6 (yaklaşık %6) aracılık eder. İnsanlarda yapılan, radyoaktif etiketli çalışmada abrositinib, M1 (3-hidroksipropil), M2 (2-hidroksipropil) ve M4 (pirolidinon pirimidin) olarak tanımlanan 3 ana polar monohidroksile metabolit ile beraber, en yaygın dolaşan tür olmuştur. Kararlı durumda M2 ve M4 majör metabolitlerdir ve M1 minör bir metabolittir. Dolaşımdaki 3 metabolit arasında M1 ve M2, abrositinible benzer JAK engelleyici profiline sahiptir, M4 ise farmakolojik olarak etkisizdir. Abrositinibin farmakolojik etkinliği, ana molekülün (yaklaşık %60) yanı sıra M1 (yaklaşık %10) ile M2'nin (yaklaşık %30) sistemik dolaşımdaki bağlanmamış maruziyetlerine atfedilebilir. Abrositinibin bağlanmamış maruziyetlerinin toplamı, her biri molar birimlerde ifade edilen ve bağıl potensler için ayarlanan M1 ve M2, abrositinibin etkin kısmı olarak adlandırılır.

BCRP ve OAT3 (örn. rosuvastatin), MATE1/2K (örn. metformin), CYP3A4 (örn. midazolam) ve CYP2B6 (örn. efavirenz) substratları ile etkileşim çalışmalarında abrositinibin klinik olarak anlamlı hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Abrositinibin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Abrositinib ağırlıklı olarak, metabolik klirens mekanizmalarıyla elimine edilir, dozun %1'inden azı idrarda değişmemiş aktif madde olarak atılır. Abrositinibin metabolitleri M1, M2 ve M4 ağırlıklı olarak idrarda atılır ve OAT3 taşıyıcılarının substratlarıdır.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Vücut ağırlığı, cinsiyet, genotip, ırk ve yaş

Vücut ağırlığı, cinsiyet, CYP2C19/2C9 genotip, ırk ve yaş, abrositinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiye sahip değildir (bkz. bölüm 4.2).

Ergenler (≥12 ila <18 yaş)

Popülasyon farmakokinetik analizi temelinde, ergen hastalardaki ortalama abrositinib kararlı hal maruziyeti aynı ağırlıktaki yetişkinlerle karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Pediyatrik (<12 yaş)

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır. 12 yaş altı pediyatrik hastalarda CİBİNQO'nun farmakokinetikleri henüz belirlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği çalışmasında, şiddetli (eGFR <30 ml/dk.) ve orta düzey (eGFR 30 ila <60 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal böbrek işlevi olan hastalara kıyasla (eGFR ≥90 ml/dk.), etkin kısım EAA_{inf} değerinde sırasıyla yaklaşık %191 ve %110 artış yaşanmıştır (bkz. bölüm 4.2). Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda abrositinibin farmakokinetiği belirlenmemiştir; ancak diğer gruplarda gözlemlenen sonuçlara göre, hafif böbrek yetmezliği olan (eGFR 60 ila <90 mL/dk) hastalarda etkin kısım maruziyetinde %70'e varan bir artış beklenir. Hafif böbrek yetmezliği olan atopik dermatitli hastalarda (n=756) abrositinibin etkililiği ve güvenliliği faz 2 ve 3 klinik çalışmalarında genel popülasyonla karşılaştırılabilir olduğundan, %70'e varan artış klinik olarak anlamlı değildir. Her hastadaki eGFR değeri, Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği (MDRD) formülü kullanılarak tahmin edilmiştir.

Abrositinib, ESRD'li olup böbrek replasman tedavisi almakta olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2). Faz 3 klinik çalışmalarında abrositinib, başlangıçtaki kreatinin klirens değerleri 40 ml/dk'nın altında olan atopik dermatitli hastalarda değerlendirilmemiştir.

Hepatik bozukluk

Hafif (Child Pugh A) ve orta düzey (Child Pugh B) hepatik bozukluğu olan hastalarda, hepatik işlevi normal olanlara kıyasla etkin kısım EAA_{inf} değerinde sırasıyla yaklaşık %4 azalma ve %15 artış olmuştur. Bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı değildir ve hafif veya orta düzey hepatik bozukluğu olan hastalarda doz düzenlemesi gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2). Klinik çalışmalarda abrositinib, şiddetli (Child Pugh C) hepatik bozukluğu olan hastalarda veya etkin

hepatit B ya da hepatit C için taramada pozitif çıkan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksisite

İmmün ve hematopoietik sistemlerin organlarının/dokularının azalan lenfosit sayıları ve azalan boyutu ve/veya lenfoid hücreselliği, klinik olmayan çalışmalarda gözlenmiş ve abrositinibin farmakolojik özelliklerine (JAK inhibisyonu) yansıtılmıştır.

≥12 yaşındaki ergen insan yaşı ile karşılaştırılabilir bir yaştaki sıçanlarda 1 aya kadar abrositinib dozunun toksisite çalışmalarında, geçici ve geri dönüşümlü olarak kabul edilen bir mikroskobik kemik distrofisi bulgusu kaydedilmiş ve hiçbir kemik bulgusunun kaydedilmediği maruziyet sınırları 200 mg'lık maksimum önerilen insan dozunda (MRHD) insan EAA'sinin 5,7 ila 6,1 katıdır. 6 aylık toksisite çalışmasında (200 mg MRHD'de insan EAA'sının 25 katına kadar) veya sinomolgus maymunlarında (insan yaşı ≥ 8 yıl; 200 mg için MRHD'de insan EAA'sinin 30 katı ile karşılaştırılabilir) toksisite çalışmalarının hiçbirinde sıçanlarda herhangi bir dozda kemik bulgusu gözlenmemiştir.

Genotoksisite

Abrositinib, bakteriyel mutajenisite miktar tayininde (Ames miktar tayini) mutajenik değildir. In vivo kemik iliği mikronükleus miktar tayini sonuçlarında abrositinib anöjenik ya da klastojenik değildir.

Karsinojenisite

Dişi ve erkek farelere 6 ay boyunca sırasıyla 75 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gün'e kadar dozlarda ağız yoluyla abrositinib uygulandığında, Tg.rasH2 farelerinde tümörijenisite bulgusuna rastlanmamıştır. 2 yıllık karsinojenisite çalışmasında test edilen en düşük dozda dişi sıçanlarda daha yüksek iyi huylu timoma insidansı kaydedilmiştir. Bu nedenle, yan etki gözlenen en düşük düzeyi (LOAEL) kadınlarda 200 mg MRHD'de insan EAA'sinin 0,6 katına eşit olarak belirlenmiştir. Erkeklerde, advers etki gözlenmeyen düzeyi (NOAEL) 200 mg MRHD'de insan EAA'sinin 13 katına eşit olarak belirlenmiştir. İyi huylu timomanın insandaki önemi bilinmemektedir.

Üreme ve gelişim toksisitesi

Abrositinibin, erkek fertilitesi ya da spermatogenez üzerinde etkisi olmamıştır. Abrositinib dişi fertilitesi (düşük fertilite indeksinde, corpora lutea, implantasyon bölgeleri ve implantasyon sonrası azalma) üzerinde etkilerle sonuçlanmıştır. Fakat 200 mg MRHD'de, insan EAA'sinin 1,9 katındaki maruziyetlerde dişi fertilitesi üzerinde etki not edilmemiştir. Etkiler tedavinin kesilmesinden 1 ay sonra tersine dönmüştür.

Sıçanlar veya tavşanlar üzerinde yapılan embriyo-fetüs gelişimi çalışmalarında fetal malformasyonlar gözlenmemiştir. Hamile tavşanlar üzerinde yapılan embriyo-fetüs gelişimi çalışmasında, 200 mg MRHD'de, bağlanmamış insan EAA'sinin 0,14 katındaki maruziyetlerde test edilen en düşük dozda embriyo-fetüs sağkalımı üzerindeki etkiler kaydedilmiştir. 200 mg MRHD'de, bağlanmamış insan EAA'sinin 0,14 katındaki maruziyetlerde ön ayak falanksları üzerindeki etkilerle birlikte, kemikleşmemiş arka bacak falanksları ve tarsalları ve ön bacak falankslarının insidansında küçük bir artışla sonuçlanmıştır.

Hamile fareler üzerinde yapılan embriyo-fetüs gelişimi çalışmasında, artan embriyo-fetal mortalite not edilirken, 200 mg MRHD'de, insan EAA'sının 10 katına eşit maruziyetlerde hiçbiri gözlenmemiştir. Fetüslerde 13. kaburga kısalığı insidanslarında artış, ventral proseslerde azalma, kaburgalarda kalınlaşma ve metatarsalların kemikleşmemesi şeklindeki iskelet varyasyonları durumlarında artış gözlenmiştir. Fakat 200 mg MRHD'de, insan EAA'sinin 2,3 katındaki maruziyetlerde hiçbiri gözlenmemiştir.

Hamile sıçanlarda yapılan bir doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, annelerde uzamış doğumla birlikte distosi vardır, yavruların vücut ağırlıklarının daha düşük ve doğum sonrası sağkalımlarının daha düşük olduğu görülmüştür. 200 mg MRHD'de insan EAA'sının 2,3 katına eşit maruziyetlerde hamile veya emziren kadınlarda veya yavrularda gelişimsel toksisite gözlenmemiştir.

Abrositinibin doğum sonrası 10. günden itibaren yavru sıçanlara uygulanması (3 aylık bir insan bebeği ile karşılaştırılabilir), 200 mg MRHD'de insan EAA'sının ≥ 0,8 katı maruziyetlerde hatalı pençeler, kırıklar ve/veya femur başı anormallikleri dahil olmak üzere advers mikroskobik ve makroskobik kemik bulguları ile sonuçlanmıştır. Abrositinibin postnatal 21. gün ve daha büyük yaştaki (2 yaş ve üzeri insanlarla karşılaştırılabilir) yavru sıçanlara uygulanması mikroskobik veya makroskobik kemik bulguları ile ilişkili olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz (E460i)

Susuz kalsiyum hidrojen fosfat (E341ii)

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama:

HPMC 2910/ Hipromelloz (E464)

Titanyum dioksit (E171)

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Macrogol/PEG (E1521)

Triasetin (E1518)

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet içeren Polivinilklorür (PVC)/Poliviniliden klorür (PVDC) folyo / Alüminyum folyo blisterleri.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2022/363

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ