

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cibinqo 50 mg, comprimés pelliculés  
Cibinqo 100 mg, comprimés pelliculés  
Cibinqo 200 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Cibinqo 50 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'abrocitinib.

#### *Excipient à effet notoire*

Chaque comprimé pelliculé contient 1,37 mg de lactose monohydraté.

### Cibinqo 100 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'abrocitinib.

#### *Excipient à effet notoire*

Chaque comprimé pelliculé contient 2,73 mg de lactose monohydraté.

### Cibinqo 200 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'abrocitinib.

#### *Excipient à effet notoire*

Chaque comprimé pelliculé contient 5,46 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

### Cibinqo 50 mg, comprimé pelliculé

Comprimé ovale rose, d'environ 11 mm de long et 5 mm de large, comportant la mention « PFE » gravée sur une face et la mention « ABR 50 » sur l'autre face.

### Cibinqo 100 mg, comprimé pelliculé

Comprimé rond rose, d'environ 9 mm de diamètre, comportant la mention « PFE » gravée sur une face et la mention « ABR 100 » sur l'autre face.

### Cibinqo 200 mg, comprimé pelliculé

Comprimé ovale rose, d'environ 18 mm de long et 8 mm de large, comportant la mention « PFE » gravée sur une face et la mention « ABR 200 » sur l'autre face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Cibinqo est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

#### Posologie

La dose initiale recommandée est de 200 mg une fois par jour.

- Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée pour les patients âgés de  $\geq 65$  ans. Pour les autres patients pouvant bénéficier d'une dose initiale de 100 mg, voir rubriques 4.4 et 4.8.
- Au cours du traitement, la dose peut être diminuée ou augmentée en fonction de la tolérance et de l'efficacité. En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée. La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

Cibinqo peut être utilisé avec ou sans traitement topique médicamenteux de la dermatite atopique.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.

#### *Surveillance biologique*

**Tableau 1. Analyses biologiques et recommandations de surveillance**

Analyses biologiques	Recommandations de surveillance	Action
Numération formule sanguine comprenant la numération plaquettaire, la numération absolue des lymphocytes (NAL), la numération absolue des neutrophiles (NAN) et l'hémoglobine (Hb)	Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après l'instauration du traitement et par la suite selon la prise en charge habituelle du patient	Plaquettes : le traitement doit être interrompu si la numération plaquettaire est $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
		NAL : le traitement doit être interrompu si la NAL est $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ et peut être repris lorsque la NAL redevient supérieure à cette valeur. Le traitement doit être arrêté en cas de confirmation.
		NAN : le traitement doit être interrompu si la NAN est $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ et peut être repris lorsque la NAN redevient supérieure à cette valeur.
		Hb : le traitement doit être interrompu si l'Hb est $< 8$ g/dl et peut être repris lorsque l'Hb redevient supérieure à cette valeur.

**Tableau 1. Analyses biologiques et recommandations de surveillance**

Analyses biologiques	Recommandations de surveillance	Action
Paramètres lipidiques	Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après l'instauration du traitement et par la suite, en fonction du risque de maladie cardiovasculaire du patient et des recommandations cliniques relatives à l'hyperlipidémie	Les patients doivent être surveillés conformément aux recommandations cliniques relatives à l'hyperlipidémie.

*Instauration du traitement*

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont la numération plaquettaire est  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , dont la numération absolue des lymphocytes (NAL) est  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , dont la numération absolue des neutrophiles (NAN) est  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  ou dont la valeur d'hémoglobine est  $< 10 \text{ g/dl}$  (voir rubrique 4.4).

*Interruption de la dose*

En cas de survenue d'une infection grave, d'un sepsis ou d'une infection opportuniste, un arrêt du traitement doit être envisagé jusqu'à ce que l'infection soit guérie (voir rubrique 4.4).

L'interruption de la dose peut être nécessaire pour la prise en charge d'anomalies biologiques comme décrite dans le tableau 1.

*Oubli d'une dose*

En cas d'oubli d'une dose, il faut conseiller aux patients de la prendre dès que possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prise de la dose suivante, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Par la suite, le traitement doit être repris au moment prévu.

*Interactions*

Chez les patients recevant des médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs puissants du CYP2C19 et inhibiteurs modérés du CYP2C9, ou des médicaments seulement inhibiteurs puissants du CYP2C19 (par exemple, fluvoxamine, fluconazole, fluoxétine et ticlopidine), la dose recommandée doit être réduite de moitié à 100 mg ou 50 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Le traitement n'est pas recommandé avec des inducteurs modérés ou puissants des enzymes CYP2C19/CYP2C9 (par exemple, rifampicine, apalutamide, éfavirenz, enzalutamide, phénytoïne) (voir rubrique 4.5).

Chez les patients recevant des agents réducteurs d'acide (par exemple des antiacides, des inhibiteurs de la pompe à protons et des antagonistes des récepteurs H2), une dose de 200 mg une fois par jour d'abrocitinib doit être envisagée (voir rubrique 4.5).

Populations particulières*Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, c'est-à-dire un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 60 à  $< 90 \text{ ml/min}$ .

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à  $< 60 \text{ ml/min}$ ), la dose recommandée d'abrocitinib doit être réduite de moitié à 100 mg ou 50 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe  $< 30 \text{ ml/min}$ ), 50 mg une fois par jour est la dose initiale recommandée. La dose quotidienne maximale est de 100 mg (voir rubrique 5.2).

L'abrocitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) sous thérapie de remplacement rénal.

#### *Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). L'abrocitinib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

#### *Personnes âgées*

La dose initiale recommandée pour les patients âgés de 65 ans ou plus est de 100 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Cibinqo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Cibinqo a été étudié chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans. Néanmoins, en raison des résultats obtenus sur les os de rats juvéniles (comparables à ceux d'un humain de 3 mois) (voir rubrique 5.3), des données supplémentaires à long terme sur des adolescents en pleine croissance sont nécessaires pour conclure que les bénéfices l'emportent sur les risques. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

#### Mode d'administration

Ce médicament doit être pris par voie orale une fois par jour, au cours ou en dehors des repas, à peu près à la même heure chaque jour.

Chez les patients qui souffrent de nausées, la prise de comprimés au cours des repas peut aider à prévenir les nausées.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau et ne doivent pas être divisés, écrasés ou mâchés car ces méthodes n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infections systémiques graves actives, y compris la tuberculose (TB) (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Infections graves

Des infections graves ont été rapportées chez des patients recevant l'abrocitinib. Les infections graves les plus fréquentes dans les études cliniques étaient l'herpès simplex, le zona et la pneumonie (voir rubrique 4.8).

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection systémique active et grave (voir rubrique 4.3).

Les risques et les bénéfices du traitement avant l'instauration de l'abrocitinib doivent être pris en considération pour les patients :

- présentant une infection chronique ou récurrente ;
- ayant été exposés à la TB ;
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste ;
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où sévit une endémie de TB ou de mycoses ; ou
- souffrant d'affections sous-jacentes pouvant les prédisposer à une infection.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuels signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement par abrocitinib. Un patient qui présente une nouvelle infection pendant le traitement doit subir rapidement des tests diagnostiques complets et un traitement antimicrobien approprié doit être instauré. Le patient doit être étroitement surveillé et le traitement doit être temporairement interrompu si le patient ne répond pas au traitement standard.

#### *Tuberculose*

La tuberculose a été observée dans les études cliniques menées avec l'abrocitinib. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de TB avant le début du traitement et il convient d'envisager un dépistage annuel pour les patients vivant dans des régions de forte endémie de TB. L'abrocitinib ne doit pas être administré aux patients atteints de TB active (voir rubrique 4.3). Pour les patients ayant un nouveau diagnostic de TB latente ou une TB latente antérieure non traitée, un traitement préventif de TB latente doit être débuté avant l'instauration du traitement.

#### *Réactivation virale*

Une réactivation virale, y compris une réactivation du virus de l'herpès (par exemple, zona, herpès simplex), a été rapportée dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Le taux d'infections par le zona était plus élevé chez les patients traités par 200 mg, âgés de 65 ans et plus, ayant des antécédents médicaux de zona, avec une NAL confirmée  $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$  avant l'événement et chez les patients présentant une dermatite atopique sévère à l'inclusion (voir rubrique 4.8). Si un patient présente un zona, une interruption temporaire du traitement doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'épisode.

Un dépistage de l'hépatite virale doit être effectué conformément aux recommandations cliniques avant de commencer le traitement et pendant le traitement. Les patients présentant des signes d'infection active par l'hépatite B ou l'hépatite C (hépatite C détectée par réaction en chaîne par polymérase [PCR]) ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 5.2). Les patients qui étaient négatifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B, positifs pour les anticorps dirigés contre la nucléocapside de l'hépatite B et positifs pour les anticorps de surface de l'hépatite B ont subi un test de dépistage de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB). Les patients dont l'ADN du VHB était supérieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) ont été exclus. Les patients dont l'ADN du VHB était négatif ou inférieur à la LIQ pouvaient commencer le traitement ; ces patients ont été soumis à un contrôle de l'ADN du VHB. Si l'ADN du VHB est détecté, un hépatologue doit être consulté.

#### Vaccination

Aucune donnée n'est disponible sur la réponse à la vaccination chez les patients recevant l'abrocitinib. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant ou immédiatement avant le traitement. Avant d'instaurer le traitement par ce médicament, il est recommandé que les patients soient à jour de toutes leurs vaccinations, y compris les vaccinations prophylactiques contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales actuelles.

#### Événements thrombotiques, y compris embolie pulmonaire

Des thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportées chez des patients recevant l'abrocitinib (voir rubrique 4.8). L'abrocitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque élevé de TVP/EP. Les facteurs de risque qui doivent être pris en compte pour déterminer le risque de TVP/EP du patient comprennent l'âge avancé, l'obésité, des antécédents

médicaux de TVP/EP, un trouble prothrombotique, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif, les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une immobilisation prolongée. En cas d'apparition de signes cliniques de TVP/EP, le traitement doit être interrompu et les patients doivent être évalués rapidement, puis recevoir un traitement approprié.

### Tumeurs malignes (y compris cancers cutanés non-mélanome)

Des tumeurs malignes, y compris des cancers cutanés non-mélanome (CCNM), ont été observées dans les études cliniques avec l'abrocitinib. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer la corrélation potentielle entre l'exposition à l'abrocitinib et le développement de tumeurs malignes. Des évaluations de la sécurité à long terme sont en cours.

Les risques et bénéfices du traitement par abrocitinib doivent être pris en compte avant de l'instaurer chez les patients présentant une tumeur maligne connue autre qu'un CCNM ou un cancer du col de l'utérus *in situ* traité avec succès ou lorsque l'on envisage de poursuivre le traitement chez les patients qui développent une tumeur maligne. Un examen régulier de la peau est recommandé chez les patients présentant un risque accru de cancer de la peau.

### Anomalies hématologiques

Une NAL confirmée  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  et une numération plaquettaire  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  ont été observées chez moins de 0,5 % des patients dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Le traitement par abrocitinib ne doit pas être instauré chez les patients dont la numération plaquettaire est  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , dont la NAL est  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , dont la NAN est  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  ou dont la valeur d'hémoglobine est  $< 10 \text{ g/dl}$  (voir rubrique 4.2). La numération de formule sanguine doit être contrôlée 4 semaines après l'instauration du traitement et par la suite selon la prise en charge habituelle du patient (voir tableau 1).

### Lipides

Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins ont été rapportées chez les patients traités par abrocitinib par rapport au placebo (voir rubrique 4.8). Les paramètres lipidiques doivent être évalués environ 4 semaines après l'instauration du traitement et par la suite en fonction du risque de maladie cardiovasculaire du patient (voir tableau 1). L'effet de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé. Les patients présentant des paramètres lipidiques anormaux doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques, en raison des risques cardiovasculaires connus associés à l'hyperlipidémie. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, les risques et les bénéfices de l'abrocitinib comparés à ceux des autres traitements disponibles pour la dermatite atopique doivent être pris en compte. Si l'abrocitinib est choisi, des interventions visant à gérer les concentrations lipidiques doivent être mises en place conformément aux recommandations cliniques.

### Personnes âgées

Le profil de sécurité observé chez les patients âgés était similaire à celui de la population adulte, avec les exceptions suivantes : une proportion plus élevée de patients âgés de 65 ans et plus a interrompu les études cliniques et était plus susceptible de présenter des effets indésirables graves par rapport aux patients plus jeunes ; les patients âgés de 65 ans et plus étaient plus susceptibles de développer des valeurs basses de plaquettes et de NAL ; le taux d'incidence du zona chez les patients âgés de 65 ans et plus était supérieur à celui des patients plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans.

### Affections immunosuppressives ou médicaments immunosuppresseurs

Les patients immunodéprimés ou un parent au premier degré présentant une immunodéficience héréditaire ont été exclus des études cliniques et aucune information sur ces patients n'est disponible.

L'association avec des immunomodulateurs biologiques, des immunosuppresseurs puissants tels que la ciclosporine ou d'autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) n'a pas été étudiée. Leur utilisation concomitante avec l'abrocitinib n'est pas recommandée car un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu.

### Excipients

#### *Lactose monohydraté*

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets potentiels d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'abrocitinib

L'abrocitinib est métabolisé principalement par les enzymes CYP2C19 et CYP2C9, et dans une moindre mesure par les enzymes CYP3A4 et CYP2B6, et ses métabolites actifs sont excrétés par voie rénale et sont des substrats du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3). Par conséquent, les expositions à l'abrocitinib et/ou à ses métabolites actifs peuvent être affectées par des médicaments qui inhibent ou induisent ces enzymes et ce transporteur. Les adaptations posologiques, le cas échéant, sont décrites à la rubrique 4.2.

### Co-administration avec des inhibiteurs du CYP2C19/CYP2C9

Lorsque 100 mg d'abrocitinib ont été administrés avec de la fluvoxamine (un inhibiteur puissant du CYP2C19 et modéré du CYP3A) ou du fluconazole (un inhibiteur puissant du CYP2C19, modéré du CYP2C9 et du CYP3A), le degré d'exposition de la fraction active de l'abrocitinib (voir rubrique 5.2) a augmenté de 91 % et 155 %, respectivement, par rapport à l'administration en monothérapie (voir rubrique 4.2).

### Co-administration avec des inducteurs du CYP2C19/CYP2C9

L'administration de 200 mg d'abrocitinib après l'administration de plusieurs doses de rifampicine, un inducteur puissant des enzymes CYP, a entraîné une réduction d'environ 56 % de l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib (voir rubrique 4.2).



### Co-administration avec des inhibiteurs de l'OAT3

Lorsque 200 mg d'abrocitinib ont été administrés avec le probénécide, un inhibiteur de l'OAT3, les expositions à la fraction active de l'abrocitinib ont augmenté d'environ 66 %. Cela n'est pas cliniquement significatif et aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

### Co-administration avec des agents modificateurs du pH gastrique

Lorsque l'abrocitinib 200 mg a été administré simultanément avec 40 mg de famotidine, un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>, les expositions à la fraction active de l'abrocitinib ont diminué d'environ 35 %. L'effet de l'élévation du pH gastrique par des antiacides ou des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole) sur la pharmacocinétique de l'abrocitinib n'a pas été étudié et peut être similaire à celui observé avec la famotidine. La dose quotidienne plus élevée de 200 mg doit être envisagée chez les patients traités simultanément avec des produits qui augmentent le pH gastrique, car ils peuvent réduire l'efficacité de l'abrocitinib.

### Effets potentiels de l'abrocitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Aucun effet cliniquement significatif de l'abrocitinib n'a été observé dans les études d'interactions avec les contraceptifs oraux (par exemple, éthinylestradiol/lévonorgestrel).

*In vitro*, l'abrocitinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). La co-administration de dabigatran éxetilate (un substrat de la P-gp) avec une dose unique de 200 mg d'abrocitinib a augmenté l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du dabigatran d'environ 53 % et 40 %, respectivement, par rapport à l'administration en monothérapie. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante d'abrocitinib et de dabigatran. L'effet de l'abrocitinib sur la pharmacocinétique d'autres substrats de la P-gp n'a pas été évalué. Des précautions sont nécessaires car les taux des substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite, tels que la digoxine, peuvent augmenter.

*In vitro*, l'abrocitinib est un inhibiteur de l'enzyme CYP2C19. La co-administration de 200 mg d'abrocitinib une fois par jour avec une dose unique de 10 mg d'oméprazole a augmenté l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> de l'oméprazole d'environ 189 % et 134 %, respectivement, ce qui indique que l'abrocitinib est un inhibiteur modéré de l'enzyme CYP2C19. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante d'abrocitinib et de médicaments à marge thérapeutique étroite principalement métabolisés par l'enzyme CYP2C19 (par exemple, S-méphénytoïne et clopidogrel). Une adaptation posologique peut être nécessaire pour d'autres médicaments principalement métabolisés par l'enzyme CYP2C19 conformément à leurs informations sur le produit (par exemple, citalopram, clobazam, escitalopram et sélumétinib).

La co-administration de 200 mg d'abrocitinib une fois par jour et d'une dose unique de 100 mg de caféine a augmenté l'ASC<sub>inf</sub> de la caféine de 40 %, sans effet sur la C<sub>max</sub>, ce qui suggère que l'abrocitinib est un inhibiteur léger de l'enzyme CYP1A2. Aucune adaptation posologique ne peut être recommandée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 mois après l'administration de la dernière dose de Cibinqo. La planification et la prévention de la grossesse pour les femmes en âge de procréer doivent être encouragées.

## Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'abrocitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Il a été démontré que l'abrocitinib provoquait une létalité embryo-fœtale chez les rates et les lapines gravides, des malformations osseuses chez les fœtus des rates et des lapines gravides et qu'il affectait la parturition et le développement péri/postnatal chez les rats (voir rubrique 5.3). Cibinqo est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

## Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence d'abrocitinib dans le lait maternel, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. L'abrocitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu et Cibinqo est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

## Fertilité

D'après les résultats obtenus chez le rat, l'administration orale de Cibinqo peut entraîner une réduction temporaire de la fertilité chez les femelles en âge de procréer. Les effets sur la fertilité des rats femelles ont été réversibles 1 mois après l'arrêt de l'administration orale d'abrocitinib (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Cibinqo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : nausées (15,1 %), céphalées (7,9 %), acné (4,8 %), herpès simplex (4,2 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (3,8 %), vomissements (3,5 %), sensations vertigineuses (3,4 %) et douleur abdominale haute (2,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les infections (0,3 %) (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Au total, 3 582 patients ont été traités par abrocitinib au cours des études cliniques sur la dermatite atopique. Parmi eux, 2 784 patients (représentant 3 006 patient-années d'exposition) ont été traités avec des schémas posologiques constants d'abrocitinib 100 mg (1 023 patients) ou 200 mg (1 761 patients). 1 451 patients ont été exposés à au moins 48 semaines de traitement. Cinq études contrôlées versus placebo ont été intégrées (703 patients sous 100 mg une fois par jour, 684 patients sous 200 mg une fois par jour et 438 patients sous placebo) pour évaluer la sécurité de l'abrocitinib par rapport au placebo pendant une durée maximale de 16 semaines.

Le tableau 2 présente les effets indésirables observés dans les études cliniques sur la dermatite atopique, présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2. Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Herpès simplex <sup>a</sup> Zona <sup>b</sup>	Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie Lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie <sup>c</sup>
Affections du système nerveux		Céphalées Sensations vertigineuses	
Affections vasculaires			Événements thrombotiques, y compris embolie pulmonaire <sup>d</sup>
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Douleur abdominale haute	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	
Investigations		Créatine phosphokinase sanguine augmentée > 5 × LSN <sup>e</sup>	

a. L'herpès simplex inclut l'herpès oral, l'herpès simplex ophtalmique, l'herpès génital et la dermatite herpétique.

b. Le zona inclut le zona ophtalmique.

c. L'hyperlipidémie inclut la dyslipidémie et l'hypercholestérolémie.

d. Les événements thrombotiques incluent la thrombose veineuse profonde.

e. Inclut les changements détectés lors de la surveillance biologique (voir texte ci-dessous).

### Description de certains effets indésirables

#### *Infections*

Dans les études contrôlées versus placebo, pendant une durée maximale de 16 semaines, des infections ont été rapportées chez 27,4 % des patients traités par placebo et chez 34,9 % et 34,8 % des patients traités par abrocitinib 100 mg et 200 mg, respectivement. La plupart des infections étaient légères ou modérées. Le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables liés à une infection dans les groupes 200 mg et 100 mg par rapport au placebo était le suivant : herpès simplex (4,2 % et 2,8 % versus 1,4 %), zona (1,2 % et 0,6 % versus 0 %), pneumonie (0,1 % et 0,1 % versus 0 %). L'herpès simplex était plus fréquent chez les patients ayant des antécédents d'herpès simplex ou d'eczéma herpétiforme. La plupart des cas de zona concernaient un seul dermatome et étaient sans gravité. La majorité des infections opportunistes étaient des cas de zona (0,61 pour 100 patient-années dans le groupe abrocitinib 100 mg et 1,23 pour 100 patient-années dans le groupe abrocitinib 200 mg), dont la plupart étaient des infections cutanées multimétamériques sans gravité. Parmi tous les patients traités dans les études cliniques avec les schémas posologiques constants d'abrocitinib 100 mg ou 200 mg, y compris l'étude d'extension à long terme, le taux d'incidence du zona chez les patients traités par abrocitinib 200 mg (4,83 pour 100 patient-années) était supérieur à celui des patients traités par abrocitinib 100 mg (2,39 pour 100 patient-années). Les taux d'incidence du zona étaient également plus élevés chez les patients âgés de 65 ans et plus (HR 3,68), chez les patients ayant des antécédents médicaux de zona (HR 3,61), chez les patients présentant une dermatite atopique sévère à l'inclusion (HR 1,28) et chez les patients dont une NAL confirmée était de < 1,0 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> avant l'apparition du zona (HR 1,84). (voir rubrique 4.4).

Dans les études contrôlées versus placebo, pendant une durée maximale de 16 semaines, le taux d'infections graves était de 1,81 pour 100 patient-années chez les patients sous placebo, de 3,32 pour 100 patient-années chez les patients traités par 100 mg et de 1,12 pour 100 patient-années chez les patients traités par 200 mg. Parmi tous les patients traités dans les études cliniques avec les schémas

posologiques constants d'abrocitinib 100 mg ou 200 mg, y compris dans l'étude d'extension à long terme, le taux d'infections graves était de 2,43 pour 100 patient-années traités par 100 mg et de 2,46 pour 100 patient-années traités par 200 mg. Les infections graves les plus fréquemment rapportées étaient l'herpès simplex, le zona et la pneumonie (voir rubrique 4.4).

#### *Événements thrombotiques, y compris embolie pulmonaire (EP)*

Parmi tous les patients traités dans les études cliniques avec les schémas posologiques constants d'abrocitinib 100 mg ou 200 mg, y compris dans l'étude d'extension à long terme, le taux d'EP était de 0,17 pour 100 patient-années pour 200 mg et de 0,08 pour 100 patient-années pour 100 mg. Le taux de thromboses veineuses profondes (TVP) était de 0,11 pour 100 patient-années dans le groupe 200 mg et de 0 pour 100 patient-années dans le groupe 100 mg (voir rubrique 4.4).

#### *Thrombocytopénie*

Au cours des études contrôlées versus placebo, pendant une durée maximale de 16 semaines, le traitement a été associé à une diminution de la numération plaquettaire proportionnelle à la dose. Les effets maximaux sur les plaquettes ont été observés en 4 semaines, après quoi la numération plaquettaire est revenue à la valeur initiale malgré la poursuite du traitement. Une numération plaquettaire confirmée de  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  a été rapportée chez 0,1 % des patients exposés à 200 mg et chez 0 patient traité par 100 mg ou sous placebo. Parmi tous les patients traités dans les études cliniques avec les schémas posologiques constants d'abrocitinib 100 mg ou 200 mg, y compris dans l'étude d'extension à long terme, le taux des numérations plaquettaires confirmées de  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  était de 0,17 pour 100 patient-années pour 200 mg et de 0 pour 100 patient-années pour 100 mg, la plupart survenant à la Semaine 4. Il a été observé, chez les patients âgés de 65 ans et plus, un taux plus élevé de numérations plaquettaires  $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$  (voir rubrique 4.4).

#### *Lymphopénie*

Au cours des études contrôlées versus placebo, pendant une durée maximale de 16 semaines, une NAL confirmée de  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  est survenue chez 0,3 % des patients traités par 200 mg et chez 0 % des patients traités par 100 mg ou sous placebo. Les deux cas sont survenus au cours des 4 premières semaines d'exposition. Parmi tous les patients traités dans les études cliniques avec les schémas posologiques constants d'abrocitinib 100 mg ou 200 mg, y compris dans le cadre de l'extension à long terme, le taux des NAL confirmées  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  était de 0,56 pour 100 patient-années pour 200 mg et de 0 pour 100 patient-années pour 100 mg, le taux le plus élevé était observé chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.4).

#### *Élévations des lipides*

Au cours des études contrôlées versus placebo, pendant une durée maximale de 16 semaines, une augmentation proportionnelle à la dose, du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-c), du cholestérol total et du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-c) par rapport au placebo a été observée à la Semaine 4, et est restée élevée jusqu'à la dernière visite de la période de traitement. Il n'y a pas eu de changement significatif du rapport LDL/HDL chez les patients traités par abrocitinib par rapport aux patients sous placebo. Des événements liés à l'hyperlipidémie sont survenus chez 0,4 % des patients exposés à l'abrocitinib 100 mg, chez 0,6 % des patients exposés à 200 mg et chez 0 % des patients exposés au placebo (voir rubrique 4.4).

#### *Élévations de la créatine phosphokinase (CPK)*

Au cours des études contrôlées versus placebo, pendant une durée maximale de 16 semaines, des augmentations significatives des valeurs de CPK ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) sont survenues chez 1,8 % des patients sous placebo, chez 1,8 % des patients traités par 100 mg et chez 3,8 % des patients traités par 200 mg d'abrocitinib, respectivement. La plupart des élévations ont été transitoires et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement.

#### *Nausées*

Au cours des études contrôlées versus placebo, pendant une durée maximale de 16 semaines, des nausées ont été rapportées chez 1,8 % des patients traités par placebo et chez 6,3 % et 15,1 % des patients traités par 100 mg et 200 mg, respectivement. L'arrêt du traitement pour cause de nausées est survenu chez 0,4 % des patients traités par abrocitinib. Parmi les patients souffrant de nausées, celles-

ci sont apparues au cours de la première semaine de traitement chez 63,5 % des patients. La durée médiane des nausées a été de 15 jours. La sévérité était de légère à modérée pour la plupart des cas.

### Population pédiatrique

Au total, 635 adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) ont été traités avec abrocitinib dans les études cliniques sur la dermatite atopique, ce qui représente 851,5 patients-années d'exposition. Le profil de tolérance observé chez les adolescents dans les études cliniques sur la dermatite atopique a été similaire à celui de la population adulte (voir rubrique 4.2).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le [système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Cibinqo a été administré dans des études cliniques jusqu'à une dose orale unique de 800 mg et 400 mg par jour pendant 28 jours. Les effets indésirables ont été comparables à ceux observés à des doses plus faibles et aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe et symptôme d'effets indésirables (voir rubrique 4.8). Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ce médicament.

Les données pharmacocinétiques allant jusqu'à une dose orale unique de 800 mg administrée à des volontaires adultes sains indiquent que plus de 90 % de la dose administrée devrait être éliminée dans les 48 heures.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, agents pour la dermatite, corticoïdes exclus, Code ATC : D11AH08

### Mécanisme d'action

L'abrocitinib est un inhibiteur de Janus kinase (JAK)1. Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent les signaux provenant des interactions avec la cytokine ou les récepteurs des facteurs de croissance sur la membrane cellulaire et qui influencent les processus cellulaires d'hématopoïèse et le fonctionnement des cellules immunitaires. Les JAK phosphorylent et activent les protéines STAT (transducteur de signal et activateur de transcription) qui modulent l'activité intracellulaire, y compris l'expression des gènes. L'inhibition de la JAK1 module les voies de signalisation en empêchant la phosphorylation et l'activation des protéines STAT.

Dans les tests biochimiques, l'abrocitinib est sélectif pour la JAK1 par rapport aux trois autres isoformes de la JAK, la JAK2 (28 fois), la JAK3 (> 340 fois) et la tyrosine kinase 2 (TYK2, 43 fois). Dans le contexte cellulaire, il inhibe préférentiellement la phosphorylation des protéines STAT induite par les cytokines par les paires de signalisation impliquant la JAK1, et épargne la signalisation par les paires JAK2/JAK2 ou JAK2/TYK2. La pertinence de l'inhibition enzymatique sélective de certaines enzymes JAK pour l'effet clinique n'est pas connue actuellement.

## Effets pharmacodynamiques

### *Biomarqueurs cliniques*

Le traitement par abrocitinib a été associé à une réduction dose-dépendante des biomarqueurs sériques de l'inflammation dans la dermatite atopique [interleukine-31 (IL-31), interleukine-22 (IL-22), nombre d'éosinophiles et chimiokine régulée par activation exprimée dans le thymus (TARC)], de la signalisation JAK1 (nombre de cellules natural killer [NK] et protéine 10 induite par l'interféron gamma [IP-10]) ou des deux (protéine C-réactive de haute sensibilité [CRPhs]). Ces modifications ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

La numération lymphocytaire absolue (NAL) moyenne a augmenté 2 semaines après le début du traitement par abrocitinib et est revenue à la valeur initiale au mois 9 du traitement. La plupart des patients ont maintenu une NAL dans l'intervalle de référence. Le traitement par abrocitinib a été associé à une augmentation proportionnelle à la dose du nombre de lymphocytes B et à une diminution proportionnelle à la dose du nombre de cellules NK. La signification clinique de ces modifications du nombre de lymphocytes B et de cellules NK est inconnue.

### *Électrophysiologie cardiaque*

L'effet de l'abrocitinib sur l'intervalle QTc a été examiné chez des sujets ayant reçu une dose supratherapeutique unique de 600 mg d'abrocitinib dans le cadre d'une étude approfondie sur l'intervalle QT contrôlée versus placebo et contrôle positif. Un effet d'allongement de l'intervalle QTc concentration-dépendant de l'abrocitinib a été observé ; la moyenne (intervalle de confiance à 90 %) de l'augmentation de l'intervalle QTc était de 6,0 ms (4,52 ; 7,49), ce qui indique l'absence d'un effet cliniquement pertinent de l'abrocitinib sur l'intervalle QTc à la dose testée.

## Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib en monothérapie et en association avec des traitements topiques médicamenteux de fond pendant 12 à 16 semaines ont été évaluées chez 1 616 patients au cours de 3 études pivot de phase III randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo (MONO-1, MONO-2 et COMPARE). En outre, l'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib en monothérapie pendant 52 semaines (avec l'option d'un traitement de secours chez les patients présentant des poussées) ont été évaluées chez 1 233 patients au cours d'une étude de phase III d'induction, d'interruption randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo (REGIMEN). Les patients de ces 4 études étaient âgés de 12 ans et plus et présentaient une dermatite atopique modérée à sévère définie par un score IGA (*Investigator's Global Assessment* [Évaluation globale par l'investigateur])  $\geq 3$ , un score EASI (*Eczema Area and Severity Index* [Indice de surface et de sévérité de l'eczéma])  $\geq 16$ , une atteinte de la surface corporelle  $\geq 10$  % et une échelle d'évaluation numérique du prurit maximal (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale* — PP-NRS)  $\geq 4$  à l'inclusion, avant la randomisation. Les patients qui avaient déjà présenté une réponse inadéquate ou pour lesquels les traitements topiques étaient médicalement déconseillés, ou qui avaient reçu des traitements systémiques étaient éligibles à l'inclusion. Tous les patients ayant terminé les études principales étaient éligibles au recrutement dans l'étude d'extension à long terme EXTEND.

### *Caractéristiques initiales*

Au cours des études contrôlées versus placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) et de l'étude d'induction en ouvert et d'interruption randomisée (REGIMEN), dans tous les groupes de traitement, 41,4 % à 51,1 % étaient des femmes, 59,3 % à 77,8 % étaient caucasiens, 15,0 % à 33,0 % étaient asiatiques et 4,1 % à 8,3 % étaient noirs, et l'âge moyen était de 32,1 à 37,7 ans. Au total, 134 patients âgés de 65 ans et plus ont été recrutés dans ces études. Dans ces études, 32,2 % à 40,8 % des patients avaient un IGA de 4 à l'inclusion (dermatite atopique sévère) et 41,4 % à 59,5 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique pour la dermatite atopique. Le score EASI moyen à l'inclusion était compris entre 28,5 et 30,9, le score PP-NRS à l'inclusion était compris entre 7,0 et 7,3 et l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI) à l'inclusion était compris entre 14,4 et 16,0.

## Réponse clinique

### Études de 12 semaines en monothérapie (MONO-1, MONO-2) et de 16 semaines en association (COMPARE)

Une proportion significativement plus importante de patients a atteint les deux critères d'évaluation principaux IGA 0 ou 1 et/ou EASI-75 avec 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib une fois par jour par rapport au placebo à la Semaine 12 ou à la Semaine 16 (voir tableau 3 et tableau 4).

Une proportion significativement plus importante de patients a obtenu une amélioration d'au moins 4 points du score PP-NRS avec 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib une fois par jour par rapport au placebo. Cette amélioration a été observée dès la Semaine 2 et a persisté jusqu'à la Semaine 12 (figure 1).

Dans l'étude COMPARE, la supériorité de l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab à la Semaine 2 a été démontrée pour la proportion de patients obtenant une amélioration d'au moins 4 points du score PP-NRS, avec des réponses aux démangeaisons significativement plus élevées observées dès le Jour 4 après l'administration de la première dose.

Les effets du traitement dans les sous-groupes (par exemple, poids, âge, sexe, race et traitement immunosuppresseur systémique antérieur) dans les études MONO-1, MONO-2 et COMPARE étaient conformes aux résultats obtenus dans la population globale de l'étude.

**Tableau 3. Résultats d'efficacité de l'abrocitinib en monothérapie à la Semaine 12**

	MONO-1 <sup>d</sup>			MONO-2 <sup>d</sup>		
	Semaine 12			Semaine 12		
	Abrocitinib en monothérapie		PBO N = 77	Abrocitinib en monothérapie		PBO N = 78
200 mg 1x/j N = 154	100 mg 1x/j N = 156	200 mg 1x/j N = 155		100 mg 1x/j N = 158		
	<b>% de répondeurs (IC à 95 %)</b>					
IGA 0 ou 1 <sup>a</sup>	43,8 <sup>e</sup> (35,9 ; 51,7)	23,7 <sup>e</sup> (17,0 ; 30,4)	7,9 (1,8 ; 14,0)	38,1 <sup>e</sup> (30,4 ; 45,7)	28,4 <sup>e</sup> (21,3 ; 35,5)	9,1 (2,7 ; 15,5)
EASI-75 <sup>b</sup>	62,7 <sup>e</sup> (55,1 ; 70,4)	39,7 <sup>e</sup> (32,1 ; 47,4)	11,8 (4,6 ; 19,1)	61,0 <sup>e</sup> (53,3 ; 68,7)	44,5 <sup>e</sup> (36,7 ; 52,3)	10,4 (3,6 ; 17,2)
PP-NRS4 <sup>c</sup>	57,2 <sup>e</sup> (48,8 ; 65,6)	37,7 <sup>e</sup> (29,2 ; 46,3)	15,3 (6,6 ; 24,0)	55,3 <sup>e</sup> (47,2 ; 63,5)	45,2 <sup>e</sup> (37,1 ; 53,3)	11,5 (4,1 ; 19,0)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; EASI = *Eczema Area and Severity Index* (Indice de surface et de sévérité de l'eczéma) ; IGA = *Investigator Global Assessment* (Évaluation globale par l'investigateur) ; N = nombre de patients randomisés ; PBO = placebo ; PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (Échelle d'évaluation numérique du prurit maximal) ; 1x/j = une fois par jour.

- Les répondeurs de l'IGA étaient des patients dont le score IGA était « blanchi » (0) ou « presque blanchi » (1) (sur une échelle de 5 points) et qui présentaient une réduction de  $\geq 2$  points par rapport à l'inclusion.
- Les répondeurs de l'EASI-75 étaient des patients présentant une amélioration  $\geq 75$  % de l'EASI par rapport à l'inclusion.
- Les répondeurs de PP-NRS4 étaient des patients présentant une amélioration  $\geq 4$  points du score PP-NRS par rapport à l'inclusion.
- Abrocitinib utilisé en monothérapie.
- Statistiquement significatif avec ajustement pour la multiplicité par rapport au placebo.

**Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'abrocitinib en association avec un traitement topique à la Semaine 12 et à la Semaine 16**

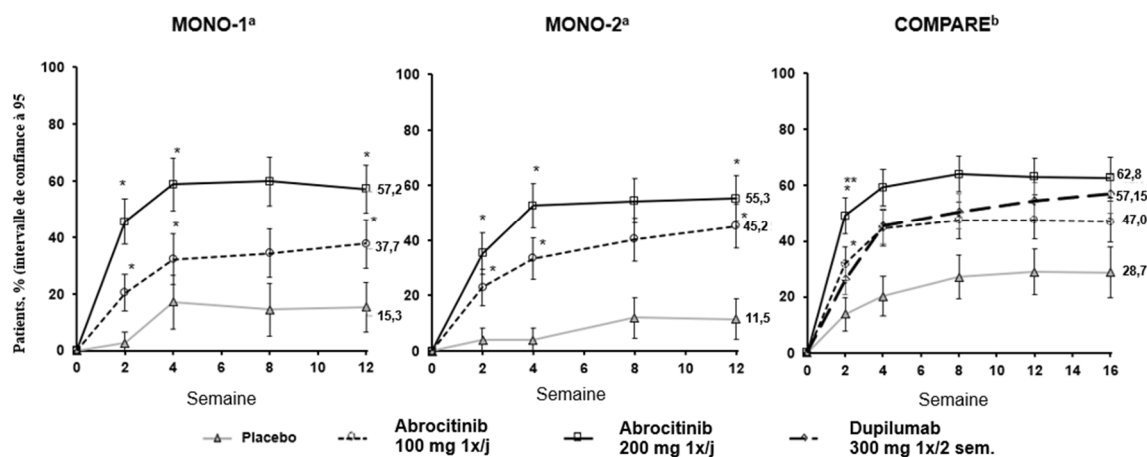
	COMPARE <sup>d</sup>							
	Semaine 12				Semaine 16			
	Abrocitinib + agents topiques		PBO + agents topiques N = 131	DUP + agents topiques N = 243	Abrocitinib + agents topiques		PBO + agents topiques N = 131	DUP + agents topiques N = 243
200 mg 1x/j N = 226	100 mg 1x/j N = 238	200 mg 1x/j N = 226			100 mg 1x/j N = 238			
	<b>% de répondeurs (IC à 95 %)</b>							
IGA 0 ou 1 <sup>a</sup>	48,4 <sup>e</sup> (41,8 ; 55,0)	36,6 <sup>e</sup> (30,4 ; 42,8)	14,0 (8,0 ; 19,9)	36,5 (30,4 ; 42,6)	47,5 <sup>e</sup> (40,9 ; 54,1)	34,8 <sup>e</sup> (28,6 ; 40,9)	12,9 (7,0 ; 18,8)	38,8 (32,5 ; 45,1)
EASI-75 <sup>b</sup>	70,3 <sup>e</sup> (64,3 ; 76,4)	58,7 <sup>e</sup> (52,4 ; 65,0)	27,1 (19,5 ; 34,8)	58,1 (51,9 ; 64,3)	71,0 <sup>e</sup> (65,1 ; 77,0)	60,3 <sup>e</sup> (53,9 ; 66,6)	30,6 (22,5 ; 38,8)	65,5 (59,4 ; 71,6)
PP-NRS4 <sup>c</sup>	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)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; DUP = dupilumab ; EASI = *Eczema Area and Severity Index* (Indice de surface et de sévérité de l'eczéma) ; IGA = *Investigator Global Assessment* (Évaluation globale par l'investigateur) ; N = nombre de patients randomisés ; PBO = placebo ; PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (Échelle d'évaluation numérique du prurit maximal) ; 1x/j = une fois par jour.

- Les répondeurs de l'IGA étaient des patients dont le score IGA était « blanchi » (0) ou « presque blanchi » (1) (sur une échelle de 5 points) et qui présentaient une réduction de  $\geq 2$  points par rapport à l'inclusion.
- Les répondeurs de l'EASI-75 étaient des patients présentant une amélioration  $\geq 75$  % de l'EASI par rapport à l'inclusion.
- Les répondeurs de PP-NRS4 étaient des patients présentant une amélioration  $\geq 4$  points du score PP-NRS par rapport à l'inclusion.
- Abrocitinib utilisé en association avec un traitement topique.
- Statistiquement significatif avec ajustement pour la multiplicité par rapport au placebo.

La proportion de patients ayant atteint le score PP-NRS4 au cours du temps dans les études MONO-1, MONO-2 et COMPARE est présentée dans la figure 1.

**Figure 1. Proportion de patients ayant atteint la PP-NRS4 au fil du temps dans MONO-1, MONO-2 et COMPARE**



Abréviations : PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (Échelle d'évaluation numérique du prurit maximal) ; 1x/j = une fois par jour ; 1x/2 sem = une fois toutes les deux semaines.

Les répondeurs de PP-NRS4 étaient des patients présentant une amélioration  $\geq 4$  points du score PP-NRS par rapport à l'inclusion.

- Abrocitinib utilisé en monothérapie.
- Abrocitinib utilisé en association avec un traitement topique médicamenteux.
- \* Statistiquement significatif avec ajustement pour la multiplicité par rapport au placebo.
- \*\* Statistiquement significatif avec ajustement pour la multiplicité par rapport au dupilumab.



### Résultats relatifs à l'état de santé

Au cours des deux études en monothérapie (MONO-1 et MONO-2) et de l'étude sur le traitement en association (COMPARE), l'abrocitinib a amélioré de manière significative les résultats rapportés par les patients, notamment les démangeaisons, le sommeil (échelle visuelle analogique [EVA] du sommeil SCORAD), les symptômes de la DA (POEM), la qualité de vie (DLQI) et les symptômes d'anxiété et de dépression (HADS) non corrigés pour multiplicité, à 12 semaines par rapport au placebo (voir tableau 5).

**Tableau 5. Résultats rapportés par les patients de l'abrocitinib en monothérapie et en association avec un traitement topique à la Semaine 12**

	Monothérapie						Traitement en association		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg 1x/j	100 mg 1x/j	PBO	200 mg 1x/j	100 mg 1x/j	PBO	200 mg 1x/j + agents topiques	100 mg 1x/j + agents topiques	PBO + agents topiques
<b>N</b>	<b>154</b>	<b>156</b>	<b>77</b>	<b>155</b>	<b>158</b>	<b>78</b>	<b>226</b>	<b>238</b>	<b>131</b>
EVA du sommeil SCORAD, variation par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)	-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)
Amélioration du DLQI ≥ 4 points, % de répondeurs	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
POEM, variation par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)	-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)
Anxiété HADS, variation par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)	-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)
Dépression HADS, variation par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)	-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)

IC = intervalle de confiance ; DLQI = *Dermatology Life Quality Index* (Indice de qualité de vie en dermatologie) ; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Échelle d'anxiété et de dépression de l'hôpital) ; N = nombre de patients randomisés ; PBO = placebo ; POEM = *Patient-Oriented Eczema Measure* (Mesure de l'eczéma par le patient) ; 1x/j = une fois par jour ; SCORAD = SCORing for AD (Évaluation de la DA) ; EVA = échelle visuelle analogique.

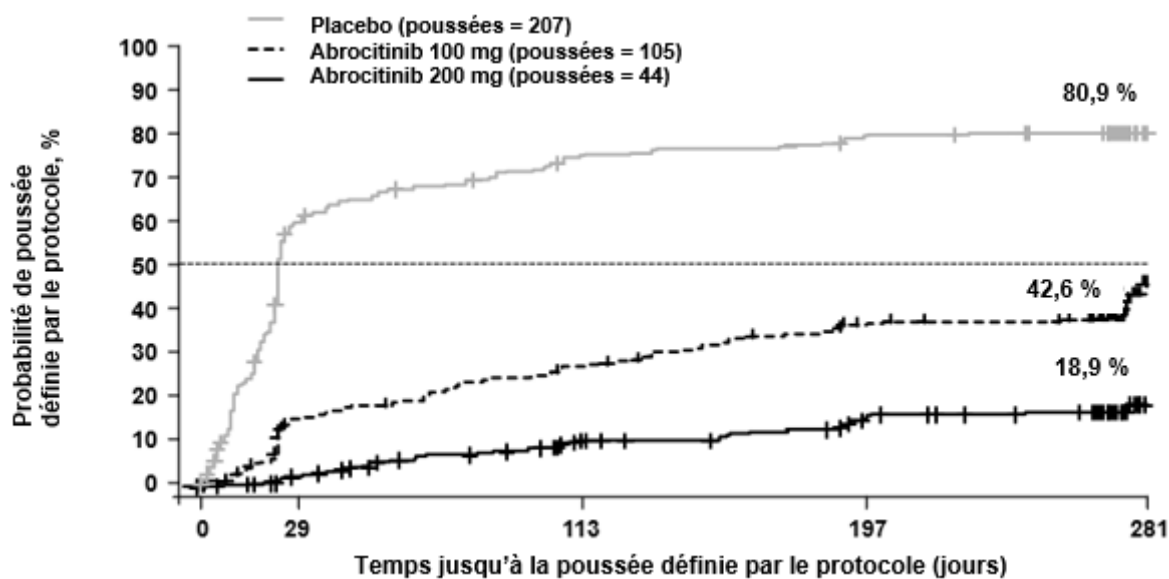
\* Statistiquement significatif sans ajustement pour la multiplicité

### Étude d'induction en ouvert et d'interruption randomisée (REGIMEN)

Au total, 1 233 patients ont reçu de l'abrocitinib en ouvert à raison de 200 mg une fois par jour pendant la phase préliminaire de 12 semaines. Parmi ces patients, 798 patients (64,7 %) ont répondu aux critères de réponse (définis par l'obtention d'une réponse IGA [0 ou 1] et d'un EASI-75) et ont été randomisés pour recevoir le placebo (267 patients), l'abrocitinib 100 mg une fois par jour (265 patients) ou l'abrocitinib 200 mg une fois par jour (266 patients).

Le traitement continu (200 mg en continu) et le traitement d'induction et d'entretien (200 mg pendant 12 semaines suivis de 100 mg) ont prévenu les poussées avec une probabilité de 81,1 % et de 57,4 %, respectivement, contre 19,1 % chez les patients ayant arrêté le traitement (randomisés dans le groupe placebo) après 12 semaines d'induction. Trois cent cinquante-et-un (351) patients, dont 16,2 % des patients sous 200 mg, 39,2 % des patients sous 100 mg et 76,4 % des patients sous placebo, ont reçu un traitement de secours composé de 200 mg d'abrocitinib en association avec un traitement topique.

**Figure 2. Temps jusqu'à la poussée définie par le protocole**



Abrocitinib utilisé en monothérapie.

Poussée définie par le protocole = perte d'au moins 50 % de la réponse EASI à la semaine 12 et score IGA de 2 ou plus.

Contrôle par multiplicité  $p < 0,0001$  200 mg versus placebo ; 100 mg versus placebo ; 200 mg versus 100 mg.

### *Efficacité à long terme*

Les patients éligibles ayant terminé la période de traitement complète d'une étude principale qualifiante (par exemple, MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) ont été pris en compte pour le recrutement dans l'étude d'extension à long terme EXTEND. Au cours de l'étude EXTEND, les patients ont reçu de l'abrocitinib avec ou sans traitement topique médicamenteux de fond. Les patients qui avaient été précédemment randomisés pour recevoir le médicament à raison de 100 mg ou 200 mg une fois par jour dans les études principales ont continué à recevoir la même dose dans EXTEND que dans l'étude principale. Au cours de l'étude EXTEND, les patients ont reçu un traitement en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude principale, ensuite ils ont reçu un traitement en simple aveugle (affectation du traitement divulguée aux investigateurs mais pas aux patients).

Parmi les patients qui ont obtenu une réponse après 12 semaines de traitement et qui sont entrés dans l'étude EXTEND, la majorité des patients a maintenu sa réponse à la Semaine 96 du traitement cumulatif pour les deux doses d'abrocitinib (64 % et 72 % pour la réponse IGA [0 ou 1], 87 % et 90 % pour l'EASI-75, et 75 % et 80 % pour le score PP-NRS4 avec 100 mg une fois par jour et 200 mg une fois par jour, respectivement).

Parmi les patients qui n'ont pas obtenu de réponse après 12 semaines de traitement et qui sont entrés dans l'étude EXTEND, une proportion de patients a obtenu une réponse tardive à la Semaine 24 (par rapport à l'inclusion) lors de la poursuite du traitement par abrocitinib (25 % et 29 % pour la réponse IGA [0 ou 1], et 50 % et 57 % pour l'EASI-75 avec 100 mg une fois par jour et 200 mg une fois par jour, respectivement). Les patients ayant obtenu une réponse partielle à la Semaine 12 étaient plus susceptibles que ceux n'ayant obtenu aucune réponse à la Semaine 12 d'obtenir un bénéfice thérapeutique à la Semaine 24.

Les patients qui ont reçu du dupilumab dans l'étude COMPARE et qui ont ensuite été admis dans l'étude EXTEND ont été randomisés pour recevoir 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib une fois par jour lors de leur entrée dans l'étude EXTEND. Parmi les non-répondeurs au dupilumab, une proportion importante de patients a obtenu une réponse 12 semaines après le passage à l'abrocitinib (34 % et 47 % pour la réponse IGA [0 ou 1], et 68 % et 80 % pour l'EASI-75 avec 100 mg une fois par jour ou 200 mg une fois par jour, respectivement).

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'abrocitinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dermatite atopique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib en monothérapie ont été évaluées dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (MONO-1, MONO-2) qui ont inclus 124 patients âgés de 12 à moins de 18 ans. L'efficacité et la sécurité ont également été évaluées dans une étude d'induction en ouvert et d'interruption randomisée (REGIMEN), qui a inclus 246 patients âgés de 12 à moins de 18 ans. Au cours de ces études, les résultats obtenus dans le sous-groupe des adolescents ont été cohérents avec les résultats obtenus dans l'ensemble de la population étudiée.

L'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib en association avec un traitement topique médicamenteux de fond ont été évaluées au cours de l'étude de phase III TEEN, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a inclus 287 patients âgés de 12 à moins de 18 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère, définie par un score IGA  $\geq 3$ , un score EASI  $\geq 16$ , une atteinte de la surface corporelle  $\geq 10\%$  et un score PP-NRS  $\geq 4$  lors de la visite d'inclusion, avant la randomisation. Les patients qui avaient présenté une réponse inadéquate ou qui avaient reçu un traitement systémique étaient éligibles à l'inclusion.

### Caractéristiques initiales

Dans l'étude TEEN, dans tous les groupes de traitement, 49,1 % étaient des femmes, 56,1 % étaient caucasiens, 33,0 % étaient asiatiques et 6,0 % étaient noirs. L'âge médian était de 15 ans et la proportion de patients atteints de dermatite atopique sévère (IGA de 4) était de 38,6 %.

**Tableau 6. Résultats d'efficacité chez les adolescents dans l'étude TEEN**

	TEEN <sup>d</sup>		
	Abrocitinib		PBO N = 96
	200 mg 1x/j N = 96	100 mg 1x/j N = 95	
IGA 0 ou 1 <sup>a</sup> % de répondeurs (IC à 95 %)	46,2 <sup>e</sup> (36,1 ; 56,4)	41,6 <sup>e</sup> (31,3 ; 51,8)	24,5 (15,8 ; 33,2)
EASI-75 <sup>b</sup> % de répondeurs (IC à 95 %)	72,0 <sup>e</sup> (62,9 ; 81,2)	68,5 <sup>e</sup> (58,9 ; 78,2)	41,5 (31,5 ; 51,4)
PP-NRS4 <sup>c</sup> % de répondeurs (IC à 95 %)	55,4 <sup>e</sup> (44,1 ; 66,7)	52,6 <sup>e</sup> (41,4 ; 63,9)	29,8 (20,0 ; 39,5)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; EASI = *Eczema Area and Severity Index* (Indice de surface et de sévérité de l'eczéma) ; IGA = *Investigator Global Assessment* (Évaluation globale par l'investigateur) ; N = nombre de patients randomisés ; PBO = placebo ; PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (Échelle d'évaluation numérique du prurit maximal) ; 1x/j = une fois par jour.

- Les répondeurs de l'IGA étaient des patients dont le score IGA était « blanchi » (0) ou « presque blanchi » (1) (sur une échelle de 5 points) et qui présentaient une réduction de  $\geq 2$  points par rapport à l'inclusion.
- Les répondeurs de l'EASI-75 étaient des patients présentant une amélioration  $\geq 75\%$  de l'EASI par rapport à l'inclusion.
- Les répondeurs du score PP-NRS4 étaient des patients présentant une amélioration  $\geq 4$  points de PP-NRS par rapport à l'inclusion.
- Abrocitinib utilisé en association avec un traitement topique médicamenteux.
- Statistiquement significatif avec ajustement pour la multiplicité par rapport au placebo.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'abrocitinib est bien absorbé avec un taux d'absorption orale de plus de 91 % et une biodisponibilité orale absolue d'environ 60 %. L'absorption orale de l'abrocitinib est rapide et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 heure. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'abrocitinib sont atteintes dans les 48 heures suivant une administration quotidienne. La  $C_{max}$  et l'ASC de l'abrocitinib ont augmenté proportionnellement à la dose jusqu'à 200 mg. La co-administration d'abrocitinib et d'un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'abrocitinib (l'ASC et la  $C_{max}$  ont augmenté d'environ 26 % et 29 %, respectivement, et le  $T_{max}$  a été prolongé de 2 heures). Dans les études cliniques, l'abrocitinib a été administré sans tenir compte de la nourriture (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution de l'abrocitinib est d'environ 100 l. Environ 64 %, 37 % et 29 % de l'abrocitinib circulant et de ses métabolites actifs M1 et M2, respectivement, sont liés aux protéines plasmatiques. L'abrocitinib et ses métabolites actifs se distribuent de manière égale entre les globules rouges et le plasma.

### Biotransformation

Le métabolisme *in vitro* de l'abrocitinib est médié par plusieurs enzymes CYP, CYP2C19 (~53 %), CYP2C9 (~30 %), CYP3A4 (~11 %) et CYP2B6 (~6 %). Dans une étude radiomarquée chez l'Homme, l'abrocitinib était l'espèce circulante la plus répandue, avec principalement 3 métabolites mono-hydroxylés polaires identifiés comme M1 (3-hydroxypropyle), M2 (2-hydroxypropyle) et M4 (pyrrolidinone pyrimidine). À l'état d'équilibre, M2 et M4 sont les principaux métabolites et M1 est un métabolite mineur. Parmi les 3 métabolites en circulation, M1 et M2 ont des profils d'inhibition de JAK similaires à ceux de l'abrocitinib, tandis que M4 était pharmacologiquement inactif. L'activité pharmacologique de l'abrocitinib est attribuable aux expositions non liées de la molécule mère (~60 %) ainsi que de M1 (~10 %) et M2 (~30 %) dans la circulation systémique. La somme des expositions non liées de l'abrocitinib, de M1 et de M2, exprimées chacune en unités molaires et ajustées en fonction des puissances relatives, est appelée fraction active de l'abrocitinib.

Aucun effet cliniquement significatif de l'abrocitinib n'a été observé dans les études d'interactions avec les substrats de la BCRP et de l'OAT3 (par exemple, rosuvastatine), du MATE1/2K (par exemple, metformine), du CYP3A4 (par exemple, midazolam) et du CYP2B6 (par exemple, éfavirenz).

### Élimination

La demi-vie d'élimination de l'abrocitinib est d'environ 5 heures. L'abrocitinib est principalement éliminé par les mécanismes de clairance métabolique, avec moins de 1 % de la dose excrétée dans les urines sous forme inchangée. Les métabolites de l'abrocitinib, M1, M2 et M4 sont excrétés principalement dans les urines et sont des substrats du transporteur OAT3.

### Populations particulières

#### *Poids corporel, sexe, génotype, race et âge*

Le poids corporel, le sexe, le génotype CYP2C19/2C9, l'origine ethnique et l'âge n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'abrocitinib (voir rubrique 4.2).

### *Adolescents (âgés de $\geq 12$ à $< 18$ ans)*

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y pas eu de différence cliniquement pertinente dans les expositions moyennes à l'état d'équilibre de l'abrocitinib chez les patients adolescents par rapport aux adultes à leur poids corporel normal.

### *Enfants ( $< 12$ ans)*

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pharmacocinétique de l'abrocitinib chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établie (voir rubrique 4.2).

### Insuffisants rénaux

Au cours d'une étude sur l'insuffisance rénale, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe  $< 30$  ml/min) et modérée (DFGe de 30 à  $< 60$  ml/min) ont présenté une augmentation d'environ 191 % et 110 % de l'ASC<sub>inf</sub> de la fraction active, respectivement, par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 90$  ml/min) (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique de l'abrocitinib n'a pas été déterminée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Cependant, d'après les résultats observés dans d'autres groupes, une augmentation jusqu'à 70 % de l'exposition à la fraction active est attendue chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à  $< 90$  ml/min). L'augmentation jusqu'à 70 % n'est pas cliniquement significative car l'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib chez les patients atteints de dermatite atopique, présentant une insuffisance rénale légère (n = 756), ont été comparables à celles de la population globale dans les études cliniques de phase II et III. Le DFGe individuel des patients a été estimé à l'aide de la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

L'abrocitinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'IRT sous traitement de remplacement rénal (voir rubrique 4.2). Au cours des études cliniques de phase III, l'abrocitinib n'a pas été évalué chez les patients atteints de dermatite atopique dont les valeurs initiales de clairance de la créatinine étaient inférieures à 40 ml/min.

### Insuffisants hépatiques

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh) ont présenté une diminution d'environ 4 % et une augmentation de 15 % de l'ASC<sub>inf</sub> de la fraction active, respectivement, par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale. Ces modifications ne sont pas cliniquement significatives et aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Au cours des études cliniques, l'abrocitinib n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3), ou chez les patients ayant un dépistage positif pour une hépatite B ou une hépatite C active (voir rubrique 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité générale

Une diminution du nombre de lymphocytes et une diminution de la taille et/ou de la cellularité lymphoïde des organes/tissus des systèmes immunitaires et hématopoïétiques ont été observées au cours d'études non cliniques et ont été attribuées aux propriétés pharmacologiques (inhibition de la JAK) de l'abrocitinib.

Au cours des études de toxicité portant sur l'administration de l'abrocitinib pendant une période de 1 mois maximum chez des rats à un âge comparable à celui des adolescents humains, soit  $\geq 12$  ans, il a été observé une dystrophie osseuse microscopique, considérée comme transitoire et réversible, et les marges d'exposition auxquelles aucune constatation osseuse n'a été révélée étaient de 5,7 à 6,1 fois l'ASC humaine à la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) de 200 mg. Aucune anomalie osseuse n'a été observée chez le rat, quelle que soit la dose, dans l'étude de toxicité de 6 mois (jusqu'à 25 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg) ou dans l'une des études de toxicité

chez le singe cynomolgus (comparable à l'âge humain de  $\geq 8$  ans ; jusqu'à 30 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg).

### Génotoxicité

L'abrocitinib n'était pas mutagène dans le test de mutagenicité bactérienne (test d'Ames). Il n'était ni aneugène ni clastogène d'après les résultats du test du micronoyau de la moelle osseuse de rat *in vivo*.

### Carcinogénicité

Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé chez les souris Tg.rasH2 ayant reçu, pendant 6 mois, de l'abrocitinib à des doses orales allant jusqu'à 75 mg/kg/jour et 60 mg/kg/jour chez les souris femelles et mâles, respectivement. Dans l'étude de carcinogénicité de 2 ans, l'incidence la plus élevée de thymomes bénins a été observée chez les rats femelles à la plus faible dose testée. Ainsi, la dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) est fixée chez les femelles à des expositions égales à 0,6 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg. Chez les mâles, la dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été fixée à des expositions égales à 13 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg. La pertinence humaine du thymome bénin est inconnue.

### Toxicité sur la reproduction et le développement

L'abrocitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité masculine ou la spermatogénèse. L'abrocitinib a entraîné des effets sur la fertilité féminine (baisse de l'indice de fertilité, du nombre de corps jaunes, des sites d'implantation et des pertes post-implantation), mais aucun effet sur la fertilité n'a été révélé à des expositions égales à 1,9 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg. Ces effets ont été réversibles 1 mois après l'arrêt du traitement.

Aucune malformation fœtale n'a été observée dans les études de développement embryo-fœtal chez le rat ou le lapin. Au cours d'une étude de développement embryo-fœtal chez des lapines gravides, des effets sur la survie embryo-fœtale ont été révélés à la plus faible dose testée avec des expositions égales à 0,14 fois l'ASC humaine non liée à la DMRH de 200 mg. Dans les portées, une augmentation de l'incidence des phalanges et des tarsi non ossifiés des membres postérieurs et des phalanges des membres antérieurs a été observée. Les effets sur les phalanges des membres antérieurs ont été notés à des doses égales à 0,14 fois l'ASC humaine non liée à la DMRH de 200 mg.

Au cours d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez des rates gravides, bien qu'une augmentation de la létalité embryo-fœtale ait été révélée, aucune n'a été observée à des expositions égales à 10 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg. Une incidence élevée de variations squelettiques de 13<sup>e</sup> côte courte, de processus ventraux réduits, de côtes épaissies et de métatarses non ossifiés a été révélée chez les fœtus, mais aucune n'a été observée à des expositions égales à 2,3 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg.

Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal chez des rates gravides, les mères ont présenté une dystocie avec une parturition prolongée, la progéniture avait un poids corporel plus faible et une survie postnatale plus faible. Aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée chez les mères ou la progéniture à des expositions égales à 2,3 fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg.

L'administration d'abrocitinib à des rats juvéniles (comparables à un être humain âgé de 3 mois) a entraîné des observations osseuses macroscopiques et microscopiques. Lorsque l'administration a été instaurée au Jour 10 postnatal (à des expositions  $\geq 0,8$  fois l'ASC humaine à la DMRH de 200 mg), des anomalies osseuses macroscopiques (malrotation et/ou altération de l'utilisation des membres antérieurs ou postérieurs ou des pattes, fractures et/ou anomalies de la tête fémorale) ont été notées. Seule la constatation de dystrophie osseuse microscopique (similaire à celle observée dans les études de toxicité générale chez le rat d'une durée allant jusqu'à 1 mois) était entièrement réversible après l'arrêt du traitement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460i)  
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341ii)  
Carboxyméthylamidon sodique  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pelliculage

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Lactose monohydraté  
Macrogol (E1521)  
Triacétine (E1518)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

#### 50 mg, comprimé pelliculé

2 ans.

#### 100 mg et 200 mg, comprimé pelliculé

30 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Cibinqo 50 mg, comprimé pelliculé

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène contenant 14 ou 30 comprimés pelliculés.

Plaquette en chlorure de polyvinylidène (PVDC) avec opercule en feuille d'aluminium contenant 7 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 14, 28 ou 91 comprimés pelliculés.

#### Cibinqo 100 mg, comprimé pelliculé

Flacon en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène contenant 14 ou 30 comprimés pelliculés.

Plaquette en PVDC avec opercule en feuille d'aluminium contenant 7 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 14, 28 ou 91 comprimés pelliculés.

### Cibinqo 200 mg, comprimé pelliculé

Flacon en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène contenant 14 ou 30 comprimés pelliculés.

Plaquette en PVDC avec opercule en feuille d'aluminium contenant 7 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 14, 28 ou 91 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

#### Cibinqo 50 mg, comprimés pelliculés

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, comprimés pelliculés

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, comprimés pelliculés

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09 décembre 2021.



## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de l'abrocitinib dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le programme éducatif vise à accroître la sensibilisation aux problèmes de sécurité du produit, notamment les infections (y compris le zona et les infections graves et opportunistes), les événements thrombotiques, y compris l'embolie pulmonaire, les tumeurs malignes, les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) et la toxicité embryo-fœtale après exposition in utero.

Le titulaire de l'AMM veille à ce que, dans chaque État membre où l'abrocitinib est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants qui sont censés prescrire, délivrer ou utiliser l'abrocitinib ont accès au dossier éducatif suivant ou se le voient remettre :

**Le dossier éducatif destiné aux médecins doit contenir les éléments suivants :**

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Notice
- Brochure du prescripteur
- Carte patient (CP)

**La brochure du prescripteur doit contenir les éléments clés suivants :**

- Texte permettant aux professionnels de santé (PdS) d'informer les patients de l'importance de la CP.
- *Risque d'infections (y compris zona et infections graves et opportunistes)*
  - Description selon laquelle que Cibinqo ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des infections systémiques graves actives.
  - Texte sur le risque d'infections pendant le traitement par Cibinqo.
  - Détails sur la façon de réduire le risque d'infection grâce à des mesures cliniques spécifiques (paramètres biologiques devant être utilisés pour instaurer Cibinqo, dépistage de la tuberculose (TB), dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C, vaccination des patients conformément aux recommandations locales, et interruption temporaire de Cibinqo si une infection ne répond pas au traitement standard jusqu'à ce que l'infection soit résolue).
  - Mention indiquant que l'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant ou immédiatement avant le traitement, ainsi que des exemples de vaccins vivants atténués.
- *Risque d'événements thrombotiques, y compris d'embolie pulmonaire.*
  - Texte sur le risque d'événements thrombotiques, y compris d'embolie pulmonaire pendant le traitement par Cibinqo.
  - Exemples de facteurs de risque pouvant exposer un patient à un risque accru d'événements thrombotiques, y compris d'embolie pulmonaire, et chez qui la prudence est de mise lors de l'utilisation de Cibinqo.
  - Texte sur la réponse à apporter en cas d'apparition de caractéristiques cliniques d'événements thrombotiques, y compris d'embolie pulmonaire, y compris la nécessité d'interrompre le traitement par Cibinqo, d'effectuer une évaluation rapide et de mettre en place un traitement approprié pour les événements thrombotiques, y compris d'embolie pulmonaire.
- *Risque potentiel de tumeur maligne*
  - Texte décrivant que des tumeurs malignes, y compris des cancers cutanés non-mélanome, ont été observées au cours des études avec Cibinqo.
  - Détails sur la manière de réduire le risque potentiel grâce à des mesures cliniques spécifiques (les risques et bénéfices du traitement par Cibinqo doivent être pris en compte avant de l'instaurer chez les patients présentant une tumeur maligne connue ou lorsqu'il est envisagé de poursuivre le traitement par Cibinqo chez les patients qui développent une tumeur maligne et un examen régulier de la peau est recommandé pour les patients qui présentent un risque accru de cancer de la peau).
- *MACE*
  - Texte indiquant que les lipides doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement, après 4 semaines de traitement et par la suite conformément aux recommandations cliniques. Le contrôle des lipides doit être géré conformément aux recommandations cliniques.
- *Toxicité embryo-fœtale suite à une exposition in utero*
  - Texte décrivant qu'il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de Cibinqo chez les femmes enceintes.
  - Détails sur la manière de réduire le risque d'exposition pendant la grossesse pour les femmes en âge de procréer, d'après les éléments suivants : Cibinqo est contre-indiqué

pendant la grossesse, il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant encore 1 mois après l'arrêt de l'administration orale de Cibinqo, et conseiller aux patientes d'informer immédiatement leur PdS si elles pensent être enceintes ou si une grossesse est confirmée.

**Le dossier d'information du patient doit contenir les éléments suivants :**

- Notice
- Carte patient
  
- **La carte patient** doit contenir les messages clés suivants :
  - Coordonnées du prescripteur de Cibinqo.
  - Texte indiquant que le patient doit avoir la carte sur lui à tout moment et qu'il doit la partager avec les PdS impliqués dans ses soins (c'est-à-dire les non prescripteurs de Cibinqo, les PdS du service des urgences, etc.).
  - Description des signes/symptômes d'infections que le patient doit connaître, afin qu'il puisse consulter son PdS :
    - Texte visant à informer les patients et leurs PdS du risque lié aux vaccins vivants lorsqu'ils sont administrés immédiatement avant et pendant le traitement par Cibinqo, avec des exemples de vaccins vivants.
  - Description des signes/symptômes de thrombose, y compris d'embolie pulmonaire, dont le patient doit être conscient, afin qu'il puisse consulter immédiatement un PdS.
  - Description des risques ciblés que le patient et les PdS impliqués dans ses soins doivent connaître, y compris :
    - La nécessité d'une surveillance de laboratoire, y compris pour l'hypercholestérolémie.
    - Un rappel de l'utilisation d'un moyen de contraception, de la contre-indication de Cibinqo pendant la grossesse, et de la nécessité d'avertir leurs PdS si elles deviennent enceintes pendant le traitement par Cibinqo.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE DES PLAQUETTES ET ÉTIQUETTE DU FLACON DE COMPRIMÉS DE 50 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cibinqo 50 mg, comprimés pelliculés  
abrocitinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 50 mg d'abrocitinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emballage des plaquettes  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
91 comprimés pelliculés

Flacon  
14 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Voie orale.**  
**Ne pas fractionner, écraser ou mâcher.**  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Emballage des plaquettes**

EU/1/21/1593/003 14 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/004 28 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/005 91 comprimés pelliculés

**Flacon**

EU/1/21/1593/001 14 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/002 30 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cibinqo 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES DE COMPRIMÉS DE 50 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cibinqo 50 mg, comprimés pelliculés  
abrocitinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG (comme logo du titulaire de l'AMM)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lu, Ma, Me, Je, Ve, Sa, Di.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE DES PLAQUETTES ET ÉTIQUETTE DU FLACON DE COMPRIMÉS DE 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cibinqo 100 mg, comprimés pelliculés  
abrocitinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 100 mg d'abrocitinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emballage des plaquettes  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
91 comprimés pelliculés

Flacon  
14 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Voie orale.**  
**Ne pas fractionner, écraser ou mâcher.**  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Emballage des plaquettes

EU/1/21/1593/008 14 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/009 28 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/010 91 comprimés pelliculés

Flacon

EU/1/21/1593/006 14 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/007 30 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cibinqo 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES DE COMPRIMÉS DE 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cibinqo 100 mg, comprimés pelliculés  
abrocitinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG (comme logo du titulaire de l'AMM)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lu, Ma, Me, Je, Ve, Sa, Di.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE DES PLAQUETTES ET ÉTIQUETTE DU FLACON DE COMPRIMÉS DE 200 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cibinqo 200 mg, comprimés pelliculés  
abrocitinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg d'abrocitinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emballage des plaquettes  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
91 comprimés pelliculés

Flacon  
14 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Voie orale.**  
**Ne pas fractionner, écraser ou mâcher.**  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**



**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Emballage des plaquettes

EU/1/21/1593/013 14 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/014 28 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/015 91 comprimés pelliculés

Flacon

EU/1/21/1593/011 14 comprimés pelliculés

EU/1/21/1593/012 30 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cibinqo 200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES DE COMPRIMÉS DE 200 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cibinqo 200 mg, comprimé pelliculé  
abrocitinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG (comme logo du titulaire de l'AMM)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lu, Ma, Me, Je, Ve, Sa, Di.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Cibinqo 50 mg, comprimés pelliculés**  
**Cibinqo 100 mg, comprimés pelliculés**  
**Cibinqo 200 mg, comprimés pelliculés**

abrocitinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra une carte patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître. Conservez cette carte patient sur vous.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cibinqo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cibinqo
3. Comment prendre Cibinqo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cibinqo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Cibinqo et dans quels cas est-il utilisé

Cibinqo contient la substance active abrocitinib. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de Janus kinase, qui favorisent la réduction de l'inflammation. Il agit en réduisant l'activité d'une enzyme de l'organisme appelée « Janus kinase », qui est impliquée dans l'inflammation.

Cibinqo est utilisé pour traiter les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère, également appelée eczéma atopique. En réduisant l'activité des enzymes Janus kinase, Cibinqo diminue les démangeaisons et l'inflammation de la peau. Cela peut également permettre de réduire les troubles du sommeil et d'autres conséquences de l'eczéma atopique telles que l'anxiété ou la dépression et d'améliorer la qualité de vie globale.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cibinqo

### Ne prenez jamais Cibinqo

- si vous êtes allergique à l'abrocitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez une infection grave en cours, y compris la tuberculose ;
- si vous avez des problèmes hépatiques (de foie) sévères ;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir rubrique « Grossesse, contraception, allaitement et fertilité »).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant et pendant le traitement par Cibinqo si vous :

- avez une infection (se manifestant par des signes tels que fièvre, transpiration ou frissons, douleurs musculaires, toux ou essoufflement, sang dans les expectorations, perte de poids, diarrhée ou douleur à l'estomac, brûlure lorsque vous urinez ou envie d'uriner plus fréquente que d'habitude, sensation de grande fatigue) — Cibinqo peut réduire la capacité de votre organisme à combattre les infections et peut donc aggraver une infection dont vous souffrez déjà ou augmenter le risque de contracter une nouvelle infection ;
- avez, ou avez eu, la tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose. Votre médecin vous fera effectuer des tests de dépistage de la tuberculose avant de débiter le traitement par Cibinqo et pourra répéter les tests au cours du traitement ;
- avez déjà eu une infection par l'herpès (zona), car Cibinqo peut favoriser sa récurrence. Prévenez votre médecin si vous présentez une éruption cutanée douloureuse avec des cloques, car cela peut être un signe de zona ;
- avez déjà eu l'hépatite B ou l'hépatite C ;
- avez récemment reçu ou prévoyez de recevoir une vaccination (immunisation), car certains vaccins (vaccins vivants) ne sont pas recommandés pendant l'utilisation de Cibinqo ;
- avez eu des caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ou de vos poumons (embolie pulmonaire). Prévenez votre médecin si vous avez une jambe douloureuse et gonflée, une douleur thoracique ou un essoufflement, car ces symptômes peuvent être des signes de caillots sanguins dans les veines ;
- avez un taux élevé de cholestérol sanguin ou d'autres affections médicales qui vous rendent plus susceptible d'avoir une maladie cardiaque — on ne sait pas si Cibinqo augmente le risque de maladie cardiaque, et votre médecin vous expliquera si le traitement par ce médicament est adapté à votre cas ou s'il est nécessaire de réaliser des examens supplémentaires lors de la prise de ce médicament ;
- avez ou avez eu un cancer — on ne sait pas si Cibinqo augmente le risque de cancer, et votre médecin vous expliquera si le traitement par ce médicament est adapté à votre cas et si des contrôles seront nécessaires pendant le traitement.

### Tests de surveillance supplémentaires

Votre médecin effectuera des analyses de sang avant et pendant le traitement par Cibinqo et pourra adapter votre traitement si nécessaire.

### Enfants

L'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'est pas approuvée car la sécurité et les bénéfices de Cibinqo n'ont pas encore été pleinement établis.

### Autres médicaments et Cibinqo

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Cibinqo si vous prenez certains des médicaments permettant de traiter :

- les infections fongiques (tels que le fluconazole), la dépression (tels que la fluoxétine ou la fluvoxamine), les accidents vasculaires cérébraux (tels que la ticlopidine), car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Cibinqo ;

- les reflux gastriques (tels que les antiacides, la famotidine ou l'oméprazole), car ils peuvent réduire la quantité de Cibinqo dans votre sang ;
- la dépression (tels que le citalopram, le clobazam ou l'escitalopram), car Cibinqo peut augmenter leurs effets ;
- la neurofibromatose de type I (tels que le sélumétinib), car Cibinqo peut augmenter ses effets ;
- l'insuffisance cardiaque (tels que la digoxine) ou les accidents vasculaires cérébraux (tels que le dabigatran), car Cibinqo peut augmenter leurs effets ;
- les crises convulsives (tels que la S-méphénytoïne), car Cibinqo peut augmenter ses effets ;
- les accidents vasculaires cérébraux (tels que le clopidogrel), car Cibinqo peut diminuer ses effets ;
- l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique (tels que les traitements biologiques par anticorps, les médicaments contrôlant la réponse immunitaire de l'organisme comme la ciclosporine, les autres inhibiteurs de Janus kinase comme le baricitinib, l'upadacitinib), car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables.

Votre médecin peut vous demander d'éviter d'utiliser ou d'arrêter de prendre Cibinqo si vous prenez certains médicaments pour traiter :

- la tuberculose (tels que la rifampicine), les crises convulsives ou les crises (tels que la phénytoïne), le cancer de la prostate (tels que l'apalutamide, l'enzalutamide) ou l'infection par le VIH (tels que l'éfavirenz), car ils peuvent réduire l'efficacité de Cibinqo.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Cibinqo.

### **Grossesse, contraception, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Contraception chez la femme

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Cibinqo, et pendant au moins un mois après l'administration de la dernière dose du traitement. Votre médecin pourra vous donner des conseils concernant les méthodes de contraception appropriées.

#### Grossesse

N'utilisez pas Cibinqo si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, car il peut nuire au développement du bébé. Informez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte ou si vous pensez avoir pu tomber enceinte pendant le traitement.

#### Allaitement

N'utilisez pas Cibinqo pendant l'allaitement car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel et affecte le bébé. Vous devez décider avec votre médecin si vous allez allaiter ou utiliser ce médicament.

#### Fertilité

Cibinqo peut entraîner une réduction temporaire de la fertilité chez les femmes en âge de procréer. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cibinqo n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **Cibinqo contient du lactose monohydraté et du sodium**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Cibinqo**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Cibinqo est un comprimé à prendre par voie orale (par la bouche). Il peut être utilisé avec d'autres médicaments contre l'eczéma que vous appliquez sur la peau ou il peut être utilisé seul.

La dose initiale recommandée est de 200 mg une fois par jour. Certains patients ont besoin d'une dose initiale plus faible et votre médecin pourra vous donner 100 mg une fois par jour si vous avez plus de 65 ans, ou si vous avez certains antécédents médicaux ou affections médicales. Si vous avez des problèmes rénaux modérés à sévères, ou si certains autres médicaments vous sont prescrits, la dose initiale peut être de 50 mg ou 100 mg une fois par jour. Vous recevrez une dose initiale basée sur vos besoins et vos antécédents médicaux, et vous devrez donc toujours prendre ce médicament exactement selon les indications de votre médecin.

La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

Après le début du traitement, votre médecin peut ajuster la dose en fonction de l'efficacité du médicament et des éventuels effets indésirables que vous présentez. Si le médicament fonctionne bien, la dose pourra être réduite. Le traitement pourra également être arrêté de façon temporaire ou définitive si les analyses de sang révèlent un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes.

Si vous avez pris Cibinqo pendant 24 semaines et que vous ne présentez toujours aucune amélioration, votre médecin pourra décider d'arrêter définitivement le traitement.

Vous devez avaler votre comprimé entier avec de l'eau. Ne coupez pas, n'écrasez pas ou ne mâchez pas le comprimé avant de l'avaler car cela pourrait modifier la quantité de médicament qui pénètre dans votre organisme.

Vous pouvez prendre le comprimé au cours ou en dehors des repas. Si vous avez envie de vomir (nausées) en prenant ce médicament, le fait de le prendre avec de la nourriture pourrait vous aider. Pour vous permettre de vous rappeler de prendre votre médicament, il est conseillé de le prendre à la même heure chaque jour.

#### **Si vous avez pris plus de Cibinqo que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Cibinqo que vous n'auriez dû, contactez votre médecin. Vous pouvez présenter certains des effets indésirables décrits dans la rubrique 4.

#### **Si vous oubliez de prendre Cibinqo**

- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à moins que la prise de votre prochaine dose ne soit prévue dans moins de 12 heures.
- S'il reste moins de 12 heures avant la prise de votre prochaine dose, sautez simplement la dose oubliée et prenez votre prochaine dose habituelle au moment prévu.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Cibinqo**

Vous ne devez pas arrêter de prendre Cibinqo sans en parler au préalable avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.



#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Effets indésirables graves**

Adressez-vous à votre médecin et demandez immédiatement une aide médicale si vous présentez des signes de :

- zona (herpès zoster), une éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques et de fièvre ;
- caillots sanguins dans les poumons, les jambes ou le bassin accompagnés de symptômes tels qu'une jambe douloureuse et gonflée, une douleur dans la poitrine ou un essoufflement.

##### **Autres effets indésirables**

**Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Envie de vomir (nausées)

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Boutons de fièvre et autres types d'infections à l'herpès simplex
- Vomissements
- Maux d'estomac
- Maux de tête
- Sensations vertigineuses
- Acné
- Augmentation d'une enzyme appelée créatine phosphokinase, mise en évidence par une analyse de sang

**Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Pneumonie (infection pulmonaire)
- Faible nombre de plaquettes révélé par une analyse de sang
- Faible nombre de globules blancs révélé par une analyse de sang
- Taux élevé de lipides sanguins (cholestérol) révélé par une analyse de sang (voir rubrique 2 Avertissements et précautions)

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Cibinqo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le flacon et la feuille de la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Cibinqo

- La substance active est l'abrocitinib.  
Chaque comprimé de 50 mg contient 50 mg d'abrocitinib.  
Chaque comprimé de 100 mg contient 100 mg d'abrocitinib.  
Chaque comprimé de 200 mg contient 200 mg d'abrocitinib.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460i), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341ii), carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium (E470b).  
Pelliculage : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol (E1521), triacétine (E1518), oxyde de fer rouge (E172) (voir rubrique 2 Cibinqo contient du lactose et du sodium).

### Comment se présente Cibinqo et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Cibinqo 50 mg sont des comprimés ovales roses, d'environ 11 mm de long et 5 mm de large, comportant la mention « PFE » sur une face et la mention « ABR 50 » sur l'autre face.

Les comprimés de Cibinqo 100 mg sont des comprimés ronds roses, d'environ 9 mm de diamètre, comportant la mention « PFE » sur une face et la mention « ABR 100 » sur l'autre face.

Les comprimés de Cibinqo 200 mg sont des comprimés ovales roses, d'environ 18 mm de long et 8 mm de large, comportant la mention « PFE » sur une face et la mention « ABR 200 » sur l'autre face.

Les comprimés de 50 mg, 100 mg et 200 mg sont fournis sous plaquettes en chlorure de polyvinylidène (PVDC) avec opercule en feuille d'aluminium ou en flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène. Chaque plaquette contient 14, 28 ou 91 comprimés. Chaque flacon contient 14 ou 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>