

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film
Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film
Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di abrocitinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,37 mg di lattosio monoidrato.

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di abrocitinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,73 mg di lattosio monoidrato.

Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di abrocitinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 5,46 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore rosa, lunga circa 11 mm e larga 5 mm, con impresso "PFE" su un lato e "ABR 50" sull'altro.

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda di colore rosa, di circa 9 mm di diametro, con impresso "PFE" su un lato e "ABR 100" sull'altro.

Cibinquo 200 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore rosa, lunga circa 18 mm e larga 8 mm, con impresso “PFE” su un lato e “ABR 200” sull’altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cibinquo è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 200 mg una volta al giorno.

Per i pazienti di età ≥ 65 anni, si raccomanda una dose iniziale di 100 mg una volta al giorno. Per altri pazienti che possono beneficiare di una dose iniziale di 100 mg, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Nel corso del trattamento, la dose può essere ridotta o aumentata in base alla tollerabilità e all’efficacia. Per il mantenimento deve essere considerata la dose efficace più bassa. La dose massima giornaliera è di 200 mg.

Cibinquo può essere utilizzato con o senza terapie topiche medicate per la dermatite atopica.

L’interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane.

Monitoraggio in laboratorio

Tabella 1. Misure del laboratorio e guida al monitoraggio

Misure del laboratorio	Guida al monitoraggio	Azione
Emocromo completo tra cui conta piastrinica, conta linfocitaria assoluta (ALC), conta assoluta dei neutrofili (ANC) ed emoglobina (Hb)	Prima dell’inizio del trattamento, 4 settimane dopo l’inizio e successivamente secondo la normale gestione dei pazienti.	Piastrine: il trattamento deve essere interrotto se la conta piastrinica è $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ALC: il trattamento deve essere interrotto in caso di ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ e può essere ripreso quando torna al di sopra di questo valore. Il trattamento deve essere interrotto se confermata.
		ANC: il trattamento deve essere interrotto in caso di ANC $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ e può essere ripreso quando torna al di sopra di questo valore.
		Hb: il trattamento deve essere interrotto in caso di Hb $< 8 \text{ g/dl}$ e può essere ripreso quando torna al di sopra di questo valore.

Parametri lipidici	Prima dell'inizio del trattamento, 4 settimane dopo l'inizio e successivamente in base al rischio del paziente di malattie cardiovascolari e alle linee guida cliniche relative all'iperlipidemia.	I pazienti devono essere monitorati secondo le linee guida cliniche relative all'iperlipidemia.
--------------------	--	---

Inizio del trattamento

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con conta piastrinica $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, conta linfocitaria assoluta (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valore di emoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (vedere paragrafo 4.4).

Sospensione della dose

Se un paziente sviluppa un'infezione grave, una sepsi o un'infezione opportunistica, si deve prendere in considerazione la sospensione della dose fino a quando l'infezione non è sotto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Può essere necessaria la sospensione della somministrazione per la gestione delle anomalie di laboratorio come descritto nella Tabella 1.

Dosi dimenticate

Se si dimentica una dose, i pazienti devono essere avvisati di assumere la dose il prima possibile, a meno che non manchino meno di 12 ore alla dose successiva, nel qual caso il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa alla regolare ora prevista.

Interazioni

Nei pazienti che ricevono sostanze con doppia azione di inibitori forti del CYP2C19 e inibitori moderati del CYP2C9, o solamente inibitori forti del CYP2C19 (ad es. fluvoxamina, fluconazolo, fluoxetina e ticlopidina), la dose raccomandata deve essere dimezzata a 100 mg o 50 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento non è raccomandato in concomitanza con induttori moderati o forti degli enzimi CYP2C19/CYP2C9 (ad es. rifampicina, apalutamide, efavirenz, enzalutamide, fenitoina) (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti che assumono agenti riducenti l'acidità (ad es. antiacidi, inibitori della pompa protonica e antagonisti del recettore H2), si deve prendere in considerazione la dose di 200 mg di abrocitinib una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, ovvero velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) compresa tra 60 e $< 90 \text{ ml/min}$.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR compresa tra 30 e $< 60 \text{ ml/min}$), la dose raccomandata di abrocitinib deve essere dimezzata a 100 mg o 50 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale grave (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$), la dose iniziale raccomandata è di 50 mg una volta al giorno. La dose massima giornaliera è di 100 mg (vedere paragrafo 5.2).

Abrocitinib non è stato studiato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in terapia di sostituzione renale.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B). Abrocitinib è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

La dose iniziale raccomandata per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni è di 100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cibinco nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Cibinco è stato studiato negli adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. Tuttavia, a causa dei risultati riscontrati sull'apparato scheletrico nei ratti giovani (paragonabili ad un essere umano di 3 mesi) (vedere paragrafo 5.3), sono necessari ulteriori dati a lungo termine nell'adolescente in crescita per determinare che i benefici superano i rischi. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere assunto per via orale una volta al giorno indipendentemente dai pasti circa alla stessa ora ogni giorno.

Nei pazienti che manifestano nausea, l'assunzione di compresse con il cibo può ridurre il senso di nausea.

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere divise, frantumate o masticate poiché questi metodi non sono stati studiati nelle sperimentazioni cliniche.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni sistemiche attive gravi, tra cui la tubercolosi (TBC) (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con abrocitinib sono state riportate infezioni gravi. Le infezioni gravi più frequenti negli studi clinici sono state herpes simplex, herpes zoster e polmonite (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con un'infezione sistemica grave attiva (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare la terapia con abrocitinib, devono essere considerati rischi e benefici del trattamento per i pazienti:

- con infezione cronica o ricorrente
- che sono stati esposti a TBC
- con un'anamnesi di infezione grave o opportunistica
- che hanno risieduto o viaggiato in aree di tubercolosi endemica o micosi endemiche oppure
- con condizioni di base che possono renderli più vulnerabili a contrarre un'infezione.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento con abrocitinib. Un paziente che sviluppa una nuova infezione nel corso del trattamento deve essere sottoposto a test diagnostici tempestivi e completi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica. Il paziente deve essere attentamente monitorato e, qualora non dovesse rispondere alla terapia standard, la terapia deve essere temporaneamente interrotta.

Tubercolosi

Negli studi clinici con abrocitinib è stata osservata la tubercolosi. Prima di iniziare il trattamento i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi e deve essere considerato lo screening annuale per quei pazienti in zone altamente endemiche per la tubercolosi. Abrocitinib non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con una nuova diagnosi di tubercolosi latente o precedente tubercolosi latente non trattata, la terapia preventiva per la tubercolosi latente deve essere iniziata prima dell'inizio del trattamento.

Riattivazione virale

Negli studi clinici è stata riportata riattivazione virale, tra cui la riattivazione del virus dell'herpes (ad es. herpes zoster, herpes simplex) (vedere paragrafo 4.8). Il tasso di infezioni da herpes zoster era più alto nei pazienti che erano trattati con 200 mg, di età pari o superiore a 65 anni, con un'anamnesi di herpes zoster, un'ALC confermata $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ prima dell'evento e nei pazienti con dermatite atopica grave al basale (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa l'herpes zoster, deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito secondo le linee guida cliniche prima e nel corso della terapia. I pazienti con sintomi di infezione attiva da epatite B o epatite C (PCR positiva per l'epatite C) sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 5.2). I pazienti negativi all'antigene di superficie dell'epatite B, positivi all'anticorpo core dell'epatite B e positivi agli anticorpi di superficie dell'epatite B sono stati sottoposti a test per il DNA del virus dell'epatite B (HBV). Sono stati esclusi i pazienti con DNA dell'HBV al di sopra del limite inferiore di quantificazione (LLQ). I pazienti con DNA dell'HBV negativo o inferiore a LLQ potevano iniziare il trattamento; tali pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio del DNA dell'HBV. Se il DNA dell'HBV è rilevato, è necessario consultare un epatologo.

Vaccinazione

Non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione nei pazienti trattati con abrocitinib. L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante o immediatamente prima del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, si raccomanda che i pazienti abbiano effettuato tutte le vaccinazioni, tra cui quelle profilattiche contro l'herpes zoster, in accordo con le attuali linee guida concernenti l'immunizzazione.

Eventi trombotici tra cui embolia polmonare

Sono stati riportati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti in trattamento con abrocitinib (vedere paragrafo 4.8). Abrocitinib deve essere usato con cautela nei pazienti ad alto rischio di TVP/EP. I fattori di rischio che devono essere considerati nel determinare il rischio del paziente per TVP/EP includono età avanzata, obesità, anamnesi di TVP/EP, disturbo protrombotico, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, pazienti che si sono sottoposti a interventi chirurgici importanti o immobilizzazione prolungata. In presenza di caratteristiche cliniche di TVP/EP, il trattamento deve essere interrotto e i pazienti devono essere valutati tempestivamente, adottando successivamente un trattamento appropriato.

Tumore maligno (inclusi i tumori cutanei non-melanoma)

Negli studi clinici con abrocitinib sono stati osservati tumori maligni, inclusi i tumori cutanei non-melanoma (TCNM). I dati clinici sono insufficienti per valutare la potenziale relazione tra

l'esposizione ad abrocitinib e lo sviluppo di tumori maligni. Sono in corso valutazioni di sicurezza a lungo termine.

Occorre considerare i rischi e i benefici del trattamento con abrocitinib prima di iniziare il trattamento in pazienti con un tumore maligno noto diverso da un TCNM o cancro della cervice *in situ* trattati con successo o nel valutare se continuare la terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno. Si raccomanda un esame periodico della pelle per i pazienti ad aumentato rischio di cancro della cute.

Anomalie ematologiche

Sono state osservate ALC confermata $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ e conta piastrinica $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ in meno dello 0,5% dei pazienti partecipanti agli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con abrocitinib non deve essere iniziato in pazienti con conta piastrinica $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, ANC $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valore di emoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (vedere sezione 4.2). L'emocromo completo deve essere monitorato 4 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente secondo la normale gestione dei pazienti (vedere Tabella 1).

Lipidi

Sono stati riportati aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici nel sangue nei pazienti trattati con abrocitinib rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). I parametri lipidici devono essere valutati circa 4 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente in base al rischio di malattie cardiovascolari del paziente (vedere Tabella 1). L'effetto di questi aumenti dei parametri lipidici sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato determinato. I pazienti con parametri lipidici anomali devono essere ulteriormente monitorati e gestiti secondo le linee guida cliniche, per via dei rischi cardiovascolari noti associati all'iperlipidemia. Nei pazienti con un elevato carico di fattori di rischio cardiovascolare, devono essere considerati i rischi e i benefici di abrocitinib rispetto a quelli di altre terapie disponibili per la dermatite atopica. Se si sceglie abrocitinib, gli interventi per gestire le concentrazioni lipidiche devono essere attuati secondo le linee guida di pratica clinica.

Anziani

Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti anziani era simile a quello della popolazione adulta con le seguenti eccezioni: una percentuale maggiore di pazienti di età pari o superiore a 65 anni si è ritirata dagli studi clinici ed era maggiormente a rischio di manifestare reazioni avverse gravi rispetto ai pazienti più giovani; i pazienti di età pari o superiore a 65 anni avevano maggiori probabilità di sviluppare bassi valori della conta piastrinica e ALC; il tasso di incidenza dell'herpes zoster nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni era superiore a quello dei pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.8). In pazienti di età superiore a 75 anni sono disponibili dati limitati.

Condizioni immunosoppressive o medicinali

I pazienti con disturbi da immunodeficienza o aventi un parente di primo grado con un'immunodeficienza ereditaria sono stati esclusi dagli studi clinici e non sono disponibili informazioni su questi pazienti.

L'associazione con immunomodulatori biologici, potenti immunosoppressori come la ciclosporina o altri inibitori della Janus chinasi (JAK) non è stata studiata. Il loro uso concomitante con abrocitinib non è raccomandato in quanto non è possibile escludere un rischio di immunosoppressione additiva.

Eccipienti

Lattosio monoidrato

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale capacità di altri medicinali di influire sulla farmacocinetica di abrocitinib

Abrocitinib è metabolizzato principalmente dagli enzimi CYP2C19 e CYP2C9 e, in misura minore, dagli enzimi CYP3A4 e CYP2B6, e i suoi metaboliti attivi sono escreti per via renale e sono substrati del trasportatore di anioni organici 3 (OAT3). Pertanto, le esposizioni ad abrocitinib e/o ai suoi metaboliti attivi possono essere influenzate da medicinali che inibiscono o inducono questi enzimi e trasportatori. Gli aggiustamenti della dose, se appropriati, sono descritti nel paragrafo 4.2.

Somministrazione concomitante con inibitori di CYP2C19/CYP2C9

Nei casi in cui abrocitinib 100 mg è stato somministrato in concomitanza con fluvoxamina (un forte inibitore del CYP2C19 e moderato inibitore del CYP3A) o fluconazolo (un forte inibitore del CYP2C19 e moderato inibitore del CYP2C9 e del CYP3A), l'entità dell'esposizione alla frazione attiva di abrocitinib (vedere paragrafo 5.2) è aumentata del 91% e 155%, rispettivamente, rispetto alla somministrazione in monoterapia (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con induttori di CYP2C19/CYP2C9

La somministrazione di abrocitinib 200 mg dopo dosi multiple di rifampicina, un forte induttore degli enzimi CYP, ha determinato una riduzione dell'esposizione alla frazione attiva di abrocitinib del 56% circa (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con inibitori di OAT3

Nei casi in cui abrocitinib 200 mg è stato somministrato in concomitanza con probenecid, un inibitore di OAT3, le esposizioni alla frazione attiva di abrocitinib sono aumentate del 66% circa. Questo non è clinicamente significativo, pertanto non è necessario un aggiustamento della dose.

Somministrazione concomitante con prodotti che aumentano il pH gastrico

Nei casi in cui abrocitinib 200 mg è stato somministrato in concomitanza con famotidina 40 mg, un antagonista del recettore H₂, le esposizioni alla frazione attiva di abrocitinib sono diminuite del 35%. L'effetto dell'aumento del pH gastrico con antiacidi o inibitori della pompa protonica (omeprazolo) sulla farmacocinetica di abrocitinib non è stato studiato e può ridurre l'assorbimento di abrocitinib in modo simile a quanto osservato con la famotidina. La dose giornaliera più elevata di 200 mg deve essere presa in considerazione per i pazienti trattati in concomitanza con medicinali che aumentano il pH gastrico, poiché possono ridurre l'efficacia di abrocitinib.

Potenziale capacità di abrocitinib di influire sulla farmacocinetica di altri medicinali

Negli studi di interazione con contraccettivi orali (ad es. etinilestradiolo/levonorgestrel) non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di abrocitinib.

In vitro, abrocitinib è un inibitore della glicoproteina P (P-gp). La somministrazione concomitante di dabigatran etexilato (un substrato della P-gp) con una singola dose di abrocitinib 200 mg ha aumentato l'AUC_{inf} e la C_{max} di dabigatran del 53% e 40% circa, rispettivamente, rispetto alla somministrazione in monoterapia. Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di abrocitinib con dabigatran. L'effetto di abrocitinib sulla farmacocinetica di altri substrati della P-gp non è stato valutato. Si deve prestare attenzione poiché i livelli dei substrati della P-gp con un ristretto indice terapeutico, come la digossina, possono aumentare.

In vitro, abrocitinib è un inibitore dell'enzima CYP2C19. La somministrazione concomitante di abrocitinib 200 mg una volta al giorno con una singola dose di omeprazolo 10 mg ha aumentato l'AUC_{inf} e la C_{max} di omeprazolo del 189% e 134% circa, rispettivamente, a indicare che abrocitinib è un moderato inibitore dell'enzima CYP2C19. Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di abrocitinib con medicinali con un ristretto indice terapeutico che vengono metabolizzati principalmente dall'enzima CYP2C19 (ad es. S-mefenitoina e clopidogrel). Può essere necessario un aggiustamento della dose per altri medicinali metabolizzati principalmente dall'enzima CYP2C19 in accordo con le rispettive informazioni sul medicinale (ad es. citalopram, clobazam, escitalopram e selumetinib).

La somministrazione concomitante di abrocitinib 200 mg una volta al giorno con una singola dose di caffeina 100 mg ha aumentato l'AUC_{inf} della caffeina del 40% senza effetti sulla C_{max}, suggerendo che abrocitinib è un lieve inibitore dell'enzima CYP1A2. Non è possibile raccomandare alcun aggiustamento generale della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne con potenziale riproduttivo devono essere informate della necessità di usare un metodo contraccettivo efficace nel corso del trattamento e per 1 mese dopo la dose finale di Cibinqo. È opportuno incoraggiare le donne con potenziale riproduttivo a pianificare e prevenire la gravidanza.

Gravidanza

I dati sull'uso di abrocitinib nelle donne in gravidanza non sono disponibili o lo sono in numero limitato. Studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. È stato dimostrato che abrocitinib causa mortalità embriofetale in ratti e conigli gravidi, variazioni scheletriche nei feti di ratti e conigli gravidi e influisce sul parto e sullo sviluppo peri/postnatale nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Cibinqo è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non vi sono dati sulla presenza di abrocitinib nel latte umano, sugli effetti sul neonato allattato al seno o sugli effetti sulla produzione di latte. Abrocitinib è stato secreto nel latte di ratti in allattamento. Non è possibile escludere un rischio per neonati/lattanti, pertanto Cibinqo è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Sulla base dei risultati nei ratti, la somministrazione orale di Cibinqo può determinare una temporanea riduzione della fertilità nelle pazienti con potenziale riproduttivo. Gli effetti sulla fertilità del ratto femmina sono risultati reversibili 1 mese dopo l'interruzione della somministrazione orale di abrocitinib (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cibinqo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nausea (15,1%), cefalea (7,9%), acne (4,8%), herpes simplex (4,2%), creatinfosfochinasi ematica aumentata (3,8%), vomito (3,5%), capogiro (3,4%)

e dolore addominale superiore (2,2%). Le reazioni avverse gravi più frequenti sono le infezioni (0,3%) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

3582 pazienti in totale sono stati trattati con abrocitinib negli studi clinici sulla dermatite atopica. Tra questi, 2784 pazienti (che rappresentano 3006 anni-paziente di esposizione) sono stati trattati con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg (1023 pazienti) o 200 mg (1761 pazienti). Per 1451 pazienti l'esposizione è stata di almeno 48 settimane. Sono stati integrati cinque studi controllati con placebo (703 pazienti trattati con 100 mg una volta al giorno, 684 pazienti trattati con 200 mg una volta al giorno e 438 pazienti trattati con placebo) per valutare la sicurezza di abrocitinib rispetto al placebo per un massimo di 16 settimane.

Nella Tabella 2 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla dermatite atopica presentati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, mediante le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Herpes simplex ^a Herpes zoster ^b	Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia Linfopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia ^c
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro	
Patologie vascolari			Eventi trombotici tra cui embolia polmonare ^d
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Dolore addominale superiore	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi aumentata $> 5 \times \text{ULN}^e$	

a. L'herpes simplex comprende l'herpes orale, l'herpes simplex oftalmico, l'herpes genitale e la dermatite erpetica.

b. L'herpes zoster include l'herpes zoster oftalmico.

c. L'iperlipidemia comprende dislipidemia e ipercolesterolemia.

d. Gli eventi trombotici comprendono la trombosi venosa profonda.

e. Sono incluse le alterazioni rilevate nel corso del monitoraggio in laboratorio (consultare il testo sottostante).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Infezioni

Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, sono state riportate infezioni nel 27,4% dei pazienti trattati con placebo e nel 34,9% e 34,8% dei pazienti trattati con abrocitinib 100 mg e 200 mg, rispettivamente. La maggior parte delle infezioni era di grado lieve o moderato. La percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse correlate a infezione nei gruppi trattati con 200 mg e 100 mg rispetto al placebo è stata: herpes simplex (4,2% e 2,8% rispetto a 1,4%), herpes zoster (1,2% e 0,6% rispetto a 0%), polmonite (0,1% e 0,1% rispetto a 0%). L'herpes simplex era più frequente nei pazienti con un'anamnesi di herpes simplex o eczema erpetico. La maggior parte degli eventi di herpes zoster interessava un singolo dermatomero ed era non grave. La maggior parte delle infezioni opportunistiche erano casi di herpes zoster, (0,61 per 100 anni-paziente nel gruppo di abrocitinib

100 mg e 1,23 per 100 anni-paziente nel gruppo di abrocitinib 200 mg), la maggior parte delle quali erano infezioni cutanee multidermatomeriche non gravi. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, compreso lo studio di estensione a lungo termine, il tasso di incidenza di herpes zoster nei pazienti trattati con abrocitinib 200 mg (4,83 per 100 anni-paziente) era superiore a quello dei pazienti trattati con 100 mg (2,39 per 100 anni-paziente). I tassi di incidenza dell'herpes zoster erano superiori anche per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (HR 3,68), i pazienti con un'anamnesi di herpes zoster (HR 3,61), i pazienti con dermatite atopica grave al basale (HR 1,28) e un'ALC confermata $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ prima dell'evento di herpes zoster (HR 1,84) (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, il tasso di infezioni gravi era pari a 1,81 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con placebo, 3,32 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con 100 mg e 1,12 per 100 anni-paziente in pazienti trattati con 200 mg. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, includendo lo studio di estensione a lungo termine, il tasso di infezioni gravi era pari a 2,43 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con 100 mg e 2,46 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con 200 mg. Le infezioni gravi più comunemente riportate sono state herpes simplex, herpes zoster e polmonite (vedere paragrafo 4.4).

Eventi trombotici inclusa embolia polmonare

Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg includendo lo studio di estensione a lungo termine, il tasso di EP era pari a 0,17 per 100 anni-paziente per 200 mg e a 0,08 per 100 anni-paziente per 100 mg. Il tasso di TVP era pari a 0,11 per 100 anni-paziente nel gruppo trattato con 200 mg e a 0 per 100 anni-paziente nel gruppo trattato con 100 mg (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia

Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 16 settimane, il trattamento è stato associato a una diminuzione della conta piastrinica correlata alla dose. Gli effetti massimi sulle piastrine sono stati osservati entro 4 settimane, dopo di che la conta piastrinica è tornata al basale nonostante la prosecuzione della terapia. Conte piastriniche confermate di $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ sono state riportate nello 0,1% dei pazienti esposti a 200 mg e in 0 pazienti trattati con 100 mg o placebo. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, includendo lo studio di estensione a lungo termine, il tasso delle conte piastriniche confermate di $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ era pari a 0,17 per 100 anni-paziente per 200 mg e a 0 per 100 anni-paziente per 100 mg, la maggior parte verificatesi alla settimana 4. I pazienti di età pari o superiore a 65 avevano un tasso più elevato delle conte piastriniche $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vedere paragrafo 4.4).

Linfopenia

Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, si è verificata una ALC confermata $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ nello 0,3% dei pazienti trattati con 200 mg e nello 0% dei pazienti trattati con 100 mg o placebo. Entrambi i casi si sono verificati nelle prime 4 settimane di esposizione. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, includendo l'estensione a lungo termine, il tasso della ALC confermata $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ era pari a 0,56 per 100 anni-paziente per 200 mg e a 0 per 100 anni-paziente per 100 mg, tassi più alti sono stati osservati nei pazienti, di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

Aumento dei livelli lipidici

Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, si è verificato un aumento correlato alla dose del colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL-c), del colesterolo totale e del colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (HDL-c) rispetto al placebo alla settimana 4, rimasto elevato fino alla visita finale nel periodo di trattamento. Non vi è stata alcuna variazione significativa nel rapporto LDL/HDL nei pazienti trattati con abrocitinib rispetto ai pazienti trattati con placebo. Eventi correlati all'iperlipidemia si sono verificati nello 0,4% dei pazienti esposti ad abrocitinib 100 mg, nello 0,6% dei pazienti esposti a 200 mg e nello 0% dei pazienti esposti al placebo (vedere paragrafo 4.4).

Innalzamenti della creatinfosfochinasi (CPK)

Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, si sono verificati aumenti significativi dei valori di CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) nell'1,8% dei pazienti trattati con placebo, nell'1,8% dei pazienti trattati con 100 mg e nel 3,8% dei pazienti trattati con 200 mg di abrocitinib, rispettivamente. La maggior parte degli innalzamenti è stata transitoria e nessuno ha portato all'interruzione del trattamento.

Nausea

Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, la nausea è stata riportata nell'1,8% dei pazienti trattati con placebo e nel 6,3% e nel 15,1% dei pazienti trattati rispettivamente con 100 mg e 200 mg. L'interruzione per via della nausea si è verificata nello 0,4% dei pazienti trattati con abrocitinib. Tra i pazienti con nausea, il 63,5% dei pazienti ha manifestato insorgenza di nausea nella prima settimana di terapia. La durata mediana della nausea è stata di 15 giorni. La maggior parte dei casi è risultata di gravità da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

Un totale di 635 pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni) sono stati trattati con abrocitinib negli studi sulla dermatite atopica, rappresentando 851,5 anni-paziente di esposizione. Il profilo di sicurezza osservato negli adolescenti negli studi clinici sulla dermatite atopica era simile a quello della popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Cibinco è stato somministrato negli studi clinici fino a una singola dose orale di 800 mg e 400 mg al giorno per 28 giorni. Le reazioni avverse sono state paragonabili a quelle osservate a dosi inferiori; inoltre, non sono state identificate tossicità specifiche. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con questo medicinale.

I dati farmacocinetici fino a una singola dose orale di 800 mg inclusa in volontari adulti sani indicano che si prevede che oltre il 90% della dose somministrata venga eliminata entro 48 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati dermatologici, agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi; codice ATC: D11AH08

Meccanismo d'azione

Abrocitinib è un inibitore della Janus chinasi (JAK)1. Le JAK sono enzimi intracellulari che trasmettono segnali derivanti da interazioni delle citochine o del recettore del fattore di crescita sulla membrana cellulare per influenzare i processi cellulari di ematopoiesi e la funzione delle cellule immunitarie. Le JAK fosforilano e attivano trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (STAT) che modulano l'attività intracellulare, tra cui l'espressione genica. L'inibizione di JAK1 modula le vie di segnalazione prevenendo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT.

Nei test biochimici, abrocitinib ha selettività per JAK1 rispetto alle altre 3 isoforme JAK, ossia JAK2 (28 volte), JAK3 (> 340 volte) e tirosin chinasi 2 (TYK2, 43 volte). In ambienti cellulari, inibisce in via preferenziale la fosforilazione degli STAT indotta da citochine che segnalano mediante coppie che coinvolgono JAK1, senza inibire la segnalazione mediante coppie JAK2/JAK2 o JAK2/TYK2. La rilevanza dell'inibizione enzimatica selettiva di enzimi JAK specifici per l'effetto clinico non è attualmente nota.

Effetti farmacodinamici

Biomarcatori clinici

Il trattamento con abrocitinib è stato associato a una riduzione dose-dipendente dei biomarcatori sierici dell'infiammazione nella dermatite atopica (interleuchina-31 [IL-31], interleuchina-22 [IL-22,] conta degli eosinofili e chemochina regolata dal timo e dall'attivazione [TARC]), segnalazione di JAK1 (conta delle cellule natural killer [NK] e proteina 10 indotta dall'interferone gamma [IP-10]) o entrambi (proteina C-reattiva ad alta sensibilità [hsCRP]). Queste alterazioni sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

La conta linfocitaria assoluta media è aumentata entro 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con abrocitinib ed è tornata al valore basale entro il 9° mese di trattamento. La maggior parte dei pazienti ha mantenuto una ALC entro l'intervallo di riferimento. Il trattamento con abrocitinib è stato associato a un aumento dose-correlato della conta dei linfociti B e a una diminuzione dose-correlata della conta delle cellule NK. Il significato clinico di questi cambiamenti nella conta dei linfociti B e delle cellule NK è sconosciuto.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di abrocitinib sull'intervallo QTc è stato esaminato in soggetti che hanno ricevuto una singola dose superiore a quella terapeutica di abrocitinib 600 mg in uno studio approfondito sull'intervallo QT con controllo placebo e positivo. È stato osservato un effetto di prolungamento del QTc concentrazione-dipendente di abrocitinib; la media (intervallo di confidenza al 90%) per l'aumento dell'intervallo QTc era di 6,0 (4,52; 7,49) msec, a indicare l'assenza di un effetto clinicamente rilevante di abrocitinib sull'intervallo QTc alla dose testata.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in monoterapia e in associazione con terapie topiche medicate di base per 12-16 settimane sono state valutate in 1616 pazienti in 3 studi cardine di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (MONO-1, MONO-2 e COMPARE). Inoltre, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in monoterapia per 52 settimane (con l'opzione del trattamento di salvataggio nei pazienti che manifestano riacutizzazione) in 1233 pazienti in uno studio di fase 3 di induzione, sospensione randomizzata, in doppio cieco, controllato con placebo (REGIMEN). I pazienti in questi 4 studi erano di età pari o superiore a 12 anni con dermatite atopica da moderata a grave come definita dal punteggio IGA (Investigator's Global Assessment, valutazione generale dello sperimentatore) ≥ 3 , punteggio EASI (Eczema Area and Severity Index, indice di estensione e gravità dell'eczema) ≥ 16 , coinvolgimento BSA $\geq 10\%$ e PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale, scala numerica di valutazione del picco di prurito) ≥ 4 al basale prima della randomizzazione. I pazienti con precedente risposta inadeguata o per i quali i trattamenti topici erano sconsigliabili dal punto di vista medico o che avevano ricevuto terapie sistemiche sono stati considerati idonei per essere inclusi. Tutti i pazienti che avevano completato gli studi originari sono stati considerati idonei per l'arruolamento nello studio di estensione a lungo termine EXTEND.

Caratteristiche al basale

Negli studi controllati con placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) e nello studio di induzione in aperto con ritiro randomizzato (REGIMEN), in tutti i gruppi di trattamento dal 41,4% al 51,1% era costituito da pazienti di sesso femminile, dal 59,3% al 77,8% da pazienti caucasici, dal 15,0% al 33,0% da pazienti asiatici e dal 4,1% all'8,3% da pazienti neri; l'età media era compresa tra 32,1 e 37,7 anni. In questi studi è stato arruolato un totale di 134 pazienti di età pari o superiore a 65 anni. In questi studi, dal 32,2% al 40,8% aveva un IGA basale pari a 4 (dermatite atopica grave) e dal 41,4% al

59,5% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento sistemico per la dermatite atopica. Il punteggio EASI medio al basale variava tra 28,5 e 30,9, il PP-NRS al basale variava tra 7,0 e 7,3 e il DLQI (Dermatology Life Quality Index, indice dermatologico della qualità della vita) al basale variava tra 14,4 e 16,0.

Risposta clinica

Studi di 12 settimane in monoterapia (MONO-1, MONO-2) e con terapia di associazione di 16 settimane (COMPARE)

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto entrambi gli endpoint primari IGA 0 o 1 e/o EASI-75 con abrocitinib 100 mg o 200 mg una volta al giorno rispetto al placebo alla Settimana 12 o alla Settimana 16 (vedere Tabella 3 e Tabella 4).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto almeno un miglioramento corrispondente a 4 punti PP-NRS con abrocitinib 100 mg o 200 mg una volta al giorno rispetto al placebo. Questo miglioramento è stato osservato già alla Settimana 2 con persistenza fino alla Settimana 12 (Figura 1).

Nello studio COMPARE, è stata dimostrata la superiorità di abrocitinib 200 mg rispetto a dupilumab alla Settimana 2 per la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento di almeno 4 punti PP-NRS con risposte al prurito significativamente più elevate osservate già al Giorno 4 dopo la prima dose.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (ad es. peso, età, sesso, razza e precedente trattamento immunosoppressore sistemico) in MONO-1, MONO-2 e COMPARE sono stati coerenti con i risultati nell'intera popolazione dello studio.

Tabella 3. Risultati di efficacia di abrocitinib in monoterapia alla Settimana 12

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	Settimana 12			Settimana 12		
	Abrocitinib in monoterapia		PBO N=77	Abrocitinib in monoterapia		PBO N=78
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156		200 mg QD N=155	100 mg QD N=158	
Pazienti con risposta in % (IC al 95%)						
IGA 0 o 1 ^a	43,8 ^e (35,9; 51,7)	23,7 ^e (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^e (30,4; 45,7)	28,4 ^e (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-75 ^b	62,7 ^e (55,1; 70,4)	39,7 ^e (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^e (53,3; 68,7)	44,5 ^e (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
PP-NRS4 ^c	57,2 ^e (48,8; 65,6)	37,7 ^e (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^e (47,2; 63,5)	45,2 ^e (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; EASI=Eczema Area and Severity Index (indice di estensione e gravità dell'eczema); IGA=Investigator Global Assessment (valutazione generale dello sperimentatore); N=numero di pazienti randomizzati; PBO=placebo; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno.

- I pazienti con risposta IGA erano pazienti con punteggio IGA "clear" (0) o "almost clear" (1) (su una scala da 0 a 5 punti) e una riduzione rispetto al basale di ≥ 2 punti.
- I responder con EASI-75 erano pazienti con un miglioramento $\geq 75\%$ dell'EASI rispetto al basale.
- I responder con PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.
- Abrocitinib usato in monoterapia.
- Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.

Tabella 4. Risultati di efficacia di abrocitinib in associazione con terapia topica alla Settimana 12 e alla Settimana 16

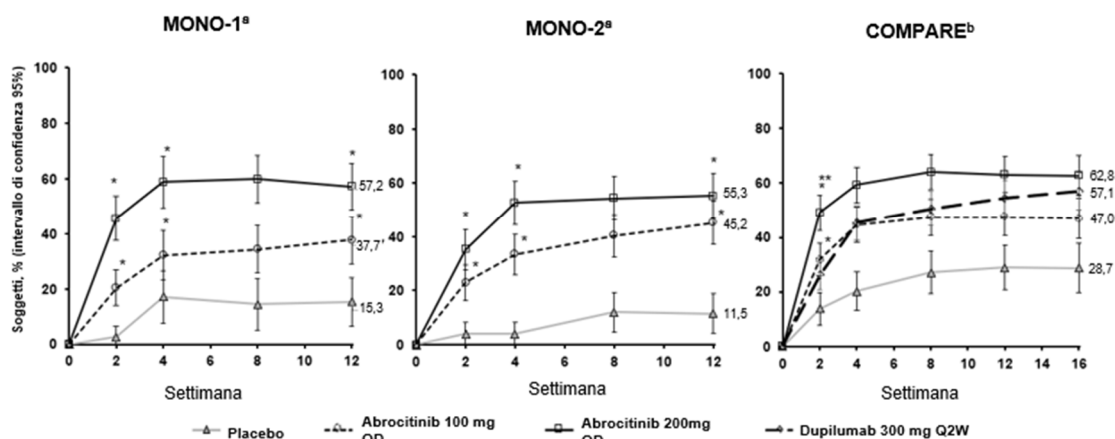
	COMPARE ^d							
	Settimana 12				Settimana 16			
	Abrocitinib + topici		PBO + topici N=131	DUP + topici N=243	Abrocitinib + topici		PBO + topici N=131	DUP + topici N=243
200 mg QD N=226	100 mg QD N=238	200 mg QD N=226			100 mg QD N=238			
	Pazienti con risposta in % (IC al 95%)							
IGA 0 o 1 ^a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

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; DUP=Dupilumab; EASI=Eczema Area and Severity Index (indice di estensione e gravità dell'eczema); IGA=Investigator Global Assessment (valutazione generale dello sperimentatore); N=numero di pazienti randomizzati; PBO=placebo; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno.

- I pazienti con risposta IGA erano pazienti con punteggio IGA "clear" (0) o "almost clear" (1) (su una scala da 0 a 5 punti) e una riduzione rispetto al basale di ≥ 2 punti.
- I responder con EASI-75 erano pazienti con un miglioramento $\geq 75\%$ dell'EASI rispetto al basale.
- I responder con PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.
- Abrocitinib usato in associazione con terapia topica.
- Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto PP-NRS4 nel tempo negli studi MONO-1, MONO-2 e COMPARE è illustrata nella Figura 1.

Figura 1. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto PP-NRS4 nel tempo in MONO-1, MONO-2 e COMPARE



Abbreviazioni: PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno; Q2W=ogni 2 settimane.

I responder con PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.

- Abrocitinib usato in monoterapia.
- Abrocitinib usato in associazione con terapia topica medicata.
- * Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.
- ** Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto a dupilumab.

Risultati relativi alla salute

In entrambi gli studi in monoterapia (MONO-1 e MONO-2) e nello studio con terapia di associazione (COMPARE), abrocitinib ha notevolmente migliorato gli esiti riportati dai pazienti, tra cui prurito, sonno (VAS sonno SCORAD), sintomi di DA (POEM), qualità della vita (DLQI) e sintomi di ansia e

depressione (HADS) non corretti per la molteplicità, a 12 settimane rispetto al placebo (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Risultati riportati dai pazienti per abrocitinib in monoterapia e in associazione con terapia topica alla Settimana 12

	Monoterapia						Terapia di associazione		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + topici	100 mg QD + topici	PBO + topici
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
VAS sonno SCORAD, variazione rispetto al basale (IC al 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)
Miglioramento DLQI ≥ 4 punti, responder in %	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, variazione rispetto al basale (IC al 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)
Ansia per HADS, variazione rispetto al basale (IC al 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)
Depressione per HADS, variazione rispetto al basale (IC al 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)

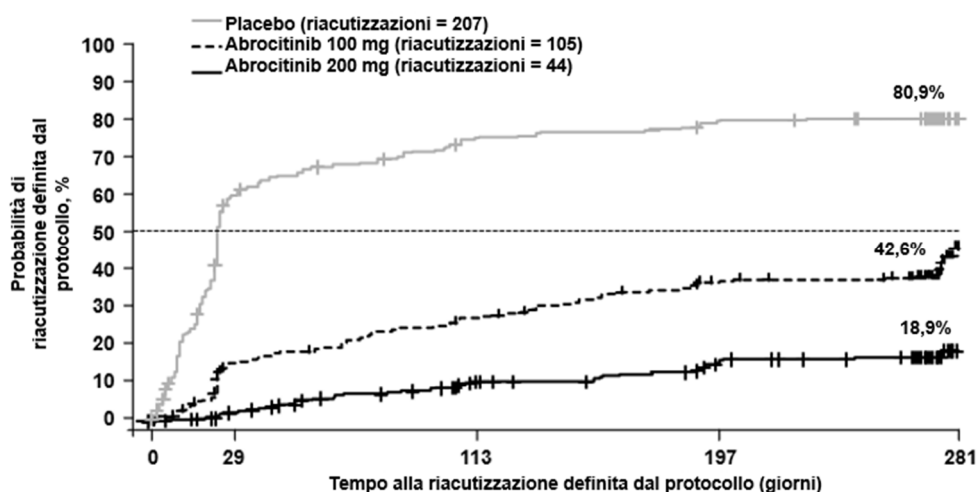
IC=intervallo di confidenza; DLQI=Dermatology Life Quality Index (indice dermatologico della qualità della vita); HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale (scala dei disturbi ansiosi e depressivi in ospedale); N=numero di pazienti randomizzati; PBO=placebo; POEM=Patient-Oriented Eczema Measure (valutazione dell'eczema orientata al paziente); QD=una volta al giorno; SCORAD=Punteggio per DA; VAS=scala visuo-analogica.
*Statisticamente significativo senza aggiustamento per la molteplicità

Studio di induzione in aperto con ritiro randomizzato (REGIMEN)

Un totale di 1233 pazienti ha ricevuto abrocitinib 200 mg in aperto una volta al giorno nella fase di run-in di 12 settimane. Tra questi pazienti, 798 pazienti (64,7%) hanno soddisfatto i criteri di risposta (definiti come raggiungimento della risposta IGA [0 o 1] e EASI-75) e sono stati randomizzati a placebo (267 pazienti), abrocitinib 100 mg una volta al giorno (265 pazienti) o abrocitinib 200 mg una volta al giorno (266 pazienti).

Il trattamento continuo (200 mg continui) e il trattamento di induzione-mantenimento (200 mg per 12 settimane e successivamente 100 mg) hanno prevenuto la riacutizzazione con una probabilità dell'81,1% e del 57,4%, rispettivamente, rispetto al 19,1% tra i pazienti che hanno interrotto il trattamento (randomizzati a placebo) dopo 12 settimane di induzione. Trecentocinquantuno (351) pazienti, tra cui il 16,2% trattati con 200 mg, il 39,2% trattati con 100 mg e il 76,4% dei pazienti trattati con placebo, hanno ricevuto come medicinale di salvataggio abrocitinib 200 mg in associazione con la terapia topica.

Figura 2. Tempo alla riacutizzazione definita dal protocollo



Abrocitinib usato in monoterapia.

Riacutizzazione definita dal protocollo=perdita pari almeno al 50% della risposta EASI alla Settimana 12 e un punteggio IGA pari o superiore a 2.

$p < 0,0001$ con controllo della molteplicità 200 mg rispetto al placebo; 100 mg rispetto al placebo; 200 mg rispetto a 100 mg.

Efficacia a lungo termine

I pazienti idonei che hanno completato l'intero periodo di trattamento di uno studio originario ammissibile (ad es. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) sono stati considerati per l'arruolamento nello studio di estensione a lungo termine EXTEND. Nello studio EXTEND, i pazienti hanno ricevuto abrocitinib con o senza terapia topica medicata di base. I pazienti precedentemente randomizzati al medicinale 100 mg o 200 mg una volta al giorno negli studi originari, in EXTEND, hanno continuato alla medesima dose dello studio originario. In EXTEND, i pazienti hanno ricevuto un trattamento in doppio cieco fino al completamento dello studio originario, successivamente hanno ricevuto un trattamento in singolo cieco (l'assegnazione del trattamento è stata comunicata agli sperimentatori ma non ai pazienti).

Tra i pazienti che avevano ottenuto una risposta dopo 12 settimane di trattamento e che sono passati a EXTEND, la maggior parte dei pazienti ha mantenuto la risposta alla Settimana 96 di trattamento cumulativo per entrambe le dosi di abrocitinib [64% e 72% per la risposta IGA (0 o 1), 87% e 90% per EASI-75 e 75% e 80% per PP-NRS4 con 100 mg una volta al giorno e 200 mg una volta al giorno, rispettivamente].

Tra i pazienti che non avevano ottenuto risposta dopo 12 settimane di trattamento e che sono passati a EXTEND, una percentuale di pazienti ha ottenuto una risposta tardiva entro la Settimana 24 (rispetto al basale) di trattamento continuato con abrocitinib [25% e 29% per risposta IGA (0 o 1) e 50% e 57% per EASI-75 con 100 mg una volta al giorno e 200 mg una volta al giorno, rispettivamente]. I pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale alla Settimana 12 avevano maggiori probabilità di ottenere un beneficio del trattamento alla Settimana 24 rispetto a coloro che non avevano manifestato una risposta alla Settimana 12.

I pazienti che avevano ricevuto dupilumab nello studio COMPARE e successivamente sono passati a EXTEND sono stati randomizzati a 100 mg o 200 mg di abrocitinib una volta al giorno al momento del passaggio a EXTEND. Tra i pazienti senza risposta a dupilumab, una percentuale sostanziale di pazienti aveva raggiunto la risposta 12 settimane dopo il passaggio ad abrocitinib [34% e 47% per

risposta IGA (0 o 1) e 68% e 80% per EASI-75 con 100 mg una volta al giorno o 200 mg una volta al giorno, rispettivamente].

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con abrocitinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della dermatite atopica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in monoterapia sono state valutate in 2 studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (MONO-1, MONO-2) che includevano 124 pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. L'efficacia e la sicurezza sono state valutate anche in uno studio di induzione in aperto con ritiro randomizzato (REGIMEN), che includeva 246 pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. In questi studi, i risultati nel sottogruppo degli adolescenti erano coerenti con i risultati nell'intera popolazione dello studio.

L'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in associazione con la terapia topica medicata di base sono state valutate nello studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo TEEN. Lo studio includeva 287 pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con dermatite atopica da moderata a grave definita con punteggio IGA ≥ 3 , punteggio EASI ≥ 16 , coinvolgimento BSA $\geq 10\%$ e PP-NRS ≥ 4 alla visita al basale prima della randomizzazione. I pazienti con precedente risposta inadeguata o che avevano ricevuto una terapia sistemica sono stati considerati idonei per essere inclusi.

Caratteristiche al basale

In TEEN, in tutti i gruppi di trattamento il 49,1% era costituito da pazienti di sesso femminile, il 56,1% da pazienti caucasici, il 33,0% da pazienti asiatici e il 6,0% da pazienti neri. L'età media era di 15 anni e la percentuale di pazienti con dermatite atopica grave (IGA pari a 4) era del 38,6%.

Tabella 6. Risultati di efficacia per gli adolescenti in TEEN

	TEEN ^d		
	Abrocitinib		PBO
	200 mg QD N=96	100 mg QD N=95	N=96
IGA 0 o 1 ^a Pazienti con risposta in % (IC al 95%)	46,2 ^e (36,1; 56,4)	41,6 ^e (31,3; 51,8)	24,5 (15,8; 33,2)
EASI-75 ^b Pazienti con risposta in % (IC al 95%)	72,0 ^e (62,9; 81,2)	68,5 ^e (58,9; 78,2)	41,5 (31,5; 51,4)
PP-NRS4 ^c Pazienti con risposta in % (IC al 95%)	55,4 ^e (44,1; 66,7)	52,6 ^e (41,4; 63,9)	29,8 (20,0; 39,5)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; EASI=Eczema Area and Severity Index (indice di estensione e gravità dell'eczema); IGA=Investigator Global Assessment (valutazione generale dello sperimentatore); N=numero di pazienti randomizzati; PBO=placebo; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno.

- I pazienti con risposta IGA erano pazienti con punteggio IGA "clear" (0) o "almost clear" (1) (su una scala da 0 a 5 punti) e una riduzione rispetto al basale di ≥ 2 punti.
- I responder con EASI-75 erano pazienti con un miglioramento $\geq 75\%$ dell'EASI rispetto al basale.
- I responder con PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.
- Abrocitinib usato in associazione con terapia topica medicata.
- Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Abrocitinib è ben assorbito con un grado di assorbimento orale superiore al 91% e una biodisponibilità orale assoluta del 60% circa. L'assorbimento orale di abrocitinib è rapido e le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro 1 ora. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di abrocitinib vengono raggiunte entro 48 ore dalla somministrazione una volta al giorno. Sia la C_{max} sia l'AUC di abrocitinib sono aumentate proporzionalmente alla dose fino a 200 mg. La somministrazione concomitante di abrocitinib con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione ad abrocitinib (AUC e C_{max} sono aumentate del 26% e del 29% circa, rispettivamente, e il T_{max} è stato prolungato di 2 ore). Negli studi clinici, abrocitinib è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di abrocitinib è di circa 100 L. Circa il 64%, il 37% e il 29% di abrocitinib circolante e dei suoi metaboliti attivi M1 e M2, rispettivamente, sono legati alle proteine plasmatiche. Abrocitinib e i suoi metaboliti attivi si distribuiscono equamente tra globuli rossi e plasma.

Biotrasformazione

Il metabolismo *in vitro* di abrocitinib è mediato da più enzimi CYP, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) e CYP2B6 (~6%). In uno studio radiomarcato sull'uomo, abrocitinib era la specie circolante più diffusa, con principalmente 3 metaboliti polari mono-idrossilati identificati come M1 (3-idrossipropile), M2 (2-idrossipropile) e M4 (pirrolidinone pirimidina). Allo stato stazionario, M2 e M4 sono metaboliti principali e M1 è un metabolita minore. Dei 3 metaboliti in circolazione, M1 e M2 hanno profili inibitori di JAK simili a quelli di abrocitinib, mentre M4 era farmacologicamente inattivo. L'attività farmacologica di abrocitinib è attribuibile alle esposizioni non legate della molecola madre (~60%) e di M1 (~10%) e M2 (~30%) nella circolazione sistemica. La somma delle esposizioni non legate di abrocitinib, M1 e M2, ciascuna espressa in unità molari e regolata per le potenze relative, è indicata come frazione attiva di abrocitinib.

Negli studi di interazione con i substrati di BCRP e OAT3 (ad es. rosuvastatin), MATE1/2K (ad es. metformina), CYP3A4 (ad es. midazolam) e CYP2B6 (ad es. efavirenz) non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di abrocitinib.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di abrocitinib è di circa 5 ore. Abrocitinib viene eliminato principalmente mediante meccanismi di clearance metabolica, con meno dell'1% della dose escreta nelle urine come principio attivo immodificato. I metaboliti di abrocitinib, M1, M2 e M4 sono escreti prevalentemente nelle urine e sono substrati del trasportatore OAT3.

Popolazioni speciali

Peso corporeo, sesso, genotipo, razza ed età

Il peso corporeo, il sesso, il genotipo CYP2C19/2C9, la razza e l'età non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione ad abrocitinib (vedere paragrafo 4.2).

Adolescenti (da ≥ 12 a < 18 anni)

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nelle esposizioni medie ad abrocitinib allo stato stazionario nei pazienti adolescenti rispetto agli adulti al loro peso corporeo tipico.

Pazienti pediatrici (< 12 anni)

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti. La farmacocinetica di abrocitinib nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In uno studio sulla compromissione renale, i pazienti con compromissione renale grave (eGFR < 30 ml/min) e moderata (eGFR da 30 a < 60 ml/min) hanno manifestato un aumento del 191% e 110% circa dell' AUC_{inf} della frazione attiva, rispettivamente, rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR \geq 90 ml/min) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di abrocitinib non è stata determinata in pazienti con compromissione renale lieve; tuttavia, sulla base dei risultati osservati in altri gruppi, è previsto un aumento fino al 70% dell'esposizione alla frazione attiva nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 ml/min). L'aumento fino al 70% non è clinicamente significativo poiché l'efficacia e la sicurezza di abrocitinib nei pazienti con dermatite atopica con compromissione renale lieve (n=756) erano paragonabili alla popolazione complessiva negli studi clinici di fase 2 e 3. L'eGFR nei singoli pazienti è stato stimato utilizzando la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Abrocitinib non è stato studiato in pazienti con ESRD in terapia sostitutiva renale (vedere paragrafo 4.2). Negli studi clinici di fase 3, abrocitinib non è stato valutato in pazienti con dermatite atopica con valori di clearance della creatinina al basale inferiori a 40 ml/min.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) e moderata (Child Pugh B) hanno manifestato una diminuzione del 4% e un aumento del 15% circa dell' AUC_{inf} della frazione attiva, rispettivamente, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Queste variazioni non sono clinicamente significative, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Negli studi clinici, abrocitinib non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica grave (Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.3) o in pazienti risultati positivi allo screening per epatite B o epatite C attiva (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Negli studi non clinici sono state osservate una diminuzione della conta dei linfociti e una riduzione delle dimensioni e/o della cellularità linfoide di organi/tessuti del sistema immunitario ed ematopoietico e sono state attribuite alle proprietà farmacologiche (inibizione della JAK) di abrocitinib.

In studi di tossicità fino a 1 mese di somministrazione di abrocitinib nei ratti di età paragonabile a quella di soggetti umani adolescenti \geq 12 anni, è stato osservato un riscontro microscopico di distrofia ossea, considerato transitorio e reversibile, mentre i margini di esposizione ai quali non è stato osservato alcun riscontro osseo erano da 5,7 a 6,1 volte l' AUC umana alla dose umana massima raccomandata (MRHD) di 200 mg. Non sono stati osservati riscontri ossei nei ratti a nessuna dose nello studio di tossicità di 6 mesi (fino a 25 volte l' AUC umana alla MRHD di 200 mg) o in nessuno degli studi di tossicità nelle scimmie cynomolgus (paragonabili all'età di soggetti umani \geq 8 anni; fino a 30 volte l' AUC umana alla MRHD di 200 mg).

Genotossicità

Abrocitinib non è risultato mutageno nel test di mutagenicità batterica (test di Ames). Non è risultato aneugenico o clastogenico in base ai risultati del test *in vivo* del micronucleo del midollo osseo di ratto.

Cancerogenicità

Non è stata osservata alcuna evidenza di tumorigenicità nei topi Tg.rasH2 di 6 mesi a cui è stato somministrato abrocitinib a dosi orali fino a 75 mg/kg/giorno e 60 mg/kg/giorno rispettivamente nei topi femmine e maschi. Nello studio di cancerogenicità della durata di 2 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di timoma benigno nelle femmine di ratto alla dose più bassa testata. Pertanto, nelle donne viene fissato un livello minimo al quale si osserva un effetto avverso (LOAEL) a esposizioni pari a 0,6 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. Nei maschi, il livello al quale non si osservano effetti avversi (NOAEL) è stato fissato a esposizioni pari a 13 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. La rilevanza umana del timoma benigno è sconosciuta.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Abrocitinib non ha avuto effetti sulla fertilità maschile né sulla spermatogenesi. Abrocitinib ha prodotto effetti sulla fertilità femminile (indice di fertilità inferiore, corpi lutei, siti di impianto e perdita post-impianto), ma non sono stati osservati effetti sulla fertilità a esposizioni pari a 1,9 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. Gli effetti sono risultati reversibili 1 mese dopo l'interruzione del trattamento.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale in ratti o conigli non sono state osservate malformazioni fetali. In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in coniglie gravide, sono stati osservati effetti sulla sopravvivenza embrio-fetale alla dose più bassa testata con esposizioni pari a 0,14 volte l'AUC umana non legata alla MRHD di 200 mg. Nella prole, è stata osservata un'augmentata incidenza di falangi e tarsi degli arti posteriori e falangi degli arti anteriori non ossificati con effetti osservati a esposizioni pari a 0,14 volte l'AUC umana non legata alla MRHD di 200 mg.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in ratti gravidi, sebbene sia stato osservato un aumento della letalità embrio-fetale, questo era assente a esposizioni pari a 10 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. Nei feti è stata osservata un'augmentata incidenza di variazioni scheletriche della tredicesima costa breve, processi ventrali ridotti, coste ispessite e metatarsi non ossificati, tuttavia assenti a esposizioni pari a 2,3 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg.

In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale in ratti gravidi, le madri presentavano distocia con parto prolungato; la prole era caratterizzata da un peso corporeo inferiore e una sopravvivenza postnatale inferiore. Nessuna tossicità materna o sullo sviluppo è stata osservata nelle madri o nella prole a esposizioni pari a 2,3 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg.

La somministrazione di abrocitinib a ratti giovani (paragonabile a un soggetto umano di 3 mesi) è risultata in riscontri ossei macroscopici e microscopici. Quando la somministrazione è stata iniziata al Giorno 10 postnatale (a esposizioni $\geq 0,8$ volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg), sono stati osservati riscontri ossei macroscopici (rotazione anomala e/o uso alterato degli arti anteriori o posteriori o delle zampe, fratture e/o anomalie della testa femorale). Solo il riscontro microscopico di distrofia ossea (simile a quello osservato negli studi di tossicità generale sui ratti fino a 1 mese) è risultato completamente reversibile dopo l'interruzione del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)
Idrogenofosfato di calcio anidro (E341ii)
Amido di sodio glicolato
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento in film

Ipromellosa (E464)
Biossido di titanio (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

50 mg compresse rivestite con film

2 anni.

100 mg e 200 mg compresse rivestite con film

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cibinco 50 mg compresse rivestite con film

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) e tappo in polipropilene contenente 14 o 30 compresse rivestite con film.

Blister in polivinilidene cloruro (PVDC) con copertura in foglio di alluminio contenente 7 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 14, 28 o 91 compresse rivestite con film.

Cibinco 100 mg compresse rivestite con film

Flacone in HDPE e tappo in polipropilene contenente 14 o 30 compresse rivestite con film.

Blister in PVDC con copertura in foglio di alluminio contenente 7 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 14, 28 o 91 compresse rivestite con film.

Cibinco 200 mg compresse rivestite con film

Flacone in HDPE e tappo in polipropilene contenente 14 o 30 compresse rivestite con film.

Blister in PVDC con copertura in foglio di alluminio contenente 7 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 14, 28 o 91 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2021.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di abrocitinib in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza in merito ai problemi di sicurezza del prodotto, tra cui infezioni (compresi herpes zoster e infezioni gravi e opportunistiche), eventi trombotici compresa embolia polmonare, tumori maligni, eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) e tossicità embriofetale a seguito di esposizione in utero.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui abrocitinib è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti che devono prescrivere, dispensare o utilizzare abrocitinib abbiano accesso/dispongano del seguente pacchetto didattico:

Il materiale educativo per il medico contiene:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Foglio illustrativo
- Opuscolo per il medico prescrittore
- Scheda paziente (SP)

L'opuscolo per il medico prescrittore contiene i seguenti elementi chiave:

- Indicazione per gli operatori sanitari di informare i pazienti dell'importanza della SP.
- *Rischio di infezioni (tra cui herpes zoster e infezioni gravi e opportunistiche)*
 - Indicazione di non usare Cibinqo in pazienti con infezioni sistemiche gravi attive.
 - Indicazione relativa al rischio di infezioni nel corso del trattamento con Cibinqo.
 - Dettagli sulle modalità di riduzione del rischio di infezione con misure cliniche specifiche (quali parametri di laboratorio devono essere utilizzati per iniziare la terapia con Cibinqo, screening per la tubercolosi, screening per l'epatite B e l'epatite C, vaccinazione dei pazienti secondo le linee guida locali e interruzione temporanea di Cibinqo se un'infezione non risponde alla terapia standard fino a risoluzione dell'infezione).
 - Indicazione relativa al fatto che l'uso dei vaccini vivi attenuati deve essere evitato nel corso o immediatamente prima del trattamento, con esempi di vaccini vivi attenuati.
- *Rischio di eventi trombotici tra cui embolia polmonare*
 - Indicazione relativa al rischio di eventi trombotici, inclusa l'embolia polmonare, nel corso del trattamento con Cibinqo.
 - Esempi dei fattori di rischio che possono esporre un paziente a un rischio più elevato di eventi trombotici, inclusa l'embolia polmonare, e ai quali è necessario prestare attenzione durante l'uso di Cibinqo.
 - Indicazione relativa alla risposta in caso di insorgenza di caratteristiche cliniche di eventi trombotici, inclusa l'embolia polmonare, tra cui la necessità di interrompere l'impiego di Cibinqo, di una valutazione tempestiva e un trattamento appropriato per gli eventi trombotici, inclusa l'embolia polmonare.
- *Rischio potenziale di tumori maligni*
 - Indicazione relativa all'osservazione negli studi con Cibinqo di tumori maligni, inclusi i tumori cutanei non-melanoma.
 - Dettagli sulle modalità di riduzione del rischio potenziale con misure cliniche specifiche (che i rischi e i benefici del trattamento con Cibinqo devono essere considerati prima di iniziare la terapia con Cibinqo in pazienti con un tumore maligno noto o nel valutare di continuare la terapia con Cibinqo in pazienti che sviluppano un tumore maligno e che si consiglia un esame periodico della pelle per i pazienti ad aumentato rischio di cancro della cute).
- *MACE*
 - Indicazione in merito al fatto che i lipidi devono essere monitorati prima dell'inizio, dopo 4 settimane di terapia e successivamente secondo le linee guida cliniche. I lipidi devono essere gestiti secondo le linee guida cliniche.
- *Tossicità embriofetale a seguito di esposizione in utero*
 - Indicazione relativa all'assenza o alla limitazione di dati sull'impiego di Cibinqo in donne in gravidanza.
 - Dettagli sulle modalità di riduzione del rischio di esposizione in gravidanza per le donne in età fertile in base a quanto segue: Cibinqo è controindicato in gravidanza; alle donne in

età fertile deve essere raccomandato di utilizzare un metodo contraccettivo efficace sia nel corso del trattamento sia per il mese successivo all'interruzione della somministrazione orale di Cibinqo e deve essere raccomandato loro di informare immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza presunta o confermata.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Foglio illustrativo
- Scheda paziente

- **La scheda paziente** contiene i seguenti messaggi chiave:
 - Recapiti del medico prescrittore di Cibinqo.
 - Indicazione in merito al fatto che il paziente deve portare la SP in qualsiasi momento e condividerla con gli operatori sanitari che lo assistono (ad es. medici non prescrittori di Cibinqo, operatori sanitari del pronto soccorso, ecc.).
 - Descrizione dei segni/sintomi di infezioni di cui il paziente deve essere consapevole, in modo da poter rivolgersi al proprio operatore sanitario di riferimento:
 - Indicazione per informare i pazienti e i loro operatori sanitari sul rischio associato ai vaccini vivi quando somministrati immediatamente prima e durante la terapia con Cibinqo, con esempi di vaccini vivi.
 - Descrizione dei segni/sintomi di trombosi tra cui embolia polmonare, di cui il paziente deve essere consapevole, in modo da poter rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario.
 - Descrizione dei rischi mirati, affinché il paziente e gli operatori sanitari che lo assistono ne siano consapevoli, tra cui:
 - La necessità di monitoraggio in laboratorio, anche per il colesterolo alto.
 - Un promemoria dell'uso della contraccezione, della controindicazione di Cibinqo in gravidanza e di informare gli operatori sanitari di riferimento di un'eventuale gravidanza durante l'assunzione di Cibinqo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER ED ETICHETTA FLACONE PER 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film
abrocitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di abrocitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monidrato (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Blister in astuccio di cartone
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
91 compresse rivestite con film

Flacone
14 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Non dividere, frantumare o masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister in astuccio di cartone
EU/1/21/1593/003 14 compresse rivestite con film
EU/1/21/1593/004 28 compresse rivestite con film
EU/1/21/1593/005 91 compresse rivestite con film

Flacone
EU/1/21/1593/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/21/1593/002 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cibinqo 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER COMPRESSE DA 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film
abrocitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER ED ETICHETTA FLACONE PER 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film
abrocitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di abrocitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Blister in astuccio di cartone
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
91 compresse rivestite con film

Flacone
14 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Non dividere, frantumare o masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister in astuccio di cartone
EU/1/21/1593/008 14 compresse rivestite con film
EU/1/21/1593/009 28 compresse rivestite con film
EU/1/21/1593/010 91 compresse rivestite con film

Flacone
EU/1/21/1593/006 14 compresse rivestite con film
EU/1/21/1593/007 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cibinqo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER COMPRESSE DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film
abrocitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER ED ETICHETTA FLACONE PER 200 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film
abrocitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di abrocitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Blister in astuccio di cartone
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
91 compresse rivestite con film

Flacone
14 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Non dividere, frantumare o masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister in astuccio di cartone

EU/1/21/1593/013 14 compresse rivestite con film

EU/1/21/1593/014 28 compresse rivestite con film

EU/1/21/1593/015 91 compresse rivestite con film

Flacone

EU/1/21/1593/011 14 compresse rivestite con film

EU/1/21/1593/012 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cibinqo 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER COMPRESSE DA 200 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film
abrocitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun., Mar., Mer., Gio., Ven., Sab., Dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film
Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film
Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

abrocitinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, il medico le consegnerà una scheda paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza. Tenga questa scheda paziente con sé.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Cibinqo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cibinqo
3. Come prendere Cibinqo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cibinqo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Cibinqo e a cosa serve

Cibinqo contiene il principio attivo abrocitinib. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della Janus chinasi, che aiutano a ridurre l'infiammazione. Agisce riducendo l'attività di un enzima nell'organismo chiamato "Janus chinasi", coinvolto nell'infiammazione.

Cibinqo è usato per il trattamento di adulti con dermatite atopica da moderata a grave, nota anche come eczema atopico. Riducendo l'attività degli enzimi Janus chinasi, Cibinqo riduce il prurito e l'infiammazione della pelle. Questo a sua volta può ridurre i disturbi del sonno e altre conseguenze dell'eczema atopico quali l'ansia o la depressione e migliora la qualità generale della vita.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cibinqo

Non prenda Cibinqo

- se è allergico ad abrocitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione grave in corso, tra cui tubercolosi.
- se ha gravi problemi al fegato.
- se è incinta o sta allattando (vedere il paragrafo “Gravidanza, contraccezione, allattamento al seno e fertilità”).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima e nel corso del trattamento con Cibinqo se:

- ha un'infezione (palesata da segni quali febbre, sudorazione o brividi, dolori muscolari, tosse o respiro affannoso, sangue nel catarro, perdita di peso, diarrea o dolore di stomaco, bruciore durante la minzione o minzione più frequente del solito, sensazione di forte stanchezza) – Cibinqo può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni, peggiorando così un'infezione già in corso o aumentando le probabilità di contrarre una nuova infezione.
- ha o ha avuto la tubercolosi o è stato in stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Il medico la sottoporrà a esami per la tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Cibinqo e può ripetere il test nel corso del trattamento.
- ha già avuto un'infezione da herpes (Herpes Zoster), poiché Cibinqo può consentirne la ricomparsa. Informi il medico se si verifica un'eruzione cutanea dolorosa con vesciche poiché può essere un segno di Herpes Zoster.
- ha già avuto l'epatite B o l'epatite C.
- ha recentemente effettuato o prevede di sottoporsi a una vaccinazione (immunizzazione); questo poiché alcuni vaccini (quelli vivi) non sono raccomandati durante l'utilizzo di Cibinqo.
- ha avuto coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare). Informi il medico se ha una gamba gonfia e dolorosa, dolore toracico o respiro affannoso, poiché possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene.
- ha il colesterolo ematico elevato o altre condizioni mediche che aumentano la probabilità di sviluppare malattie cardiache; non è chiaro se Cibinqo aumenti il rischio di malattie cardiache e il medico le illustrerà se il trattamento con questo medicinale è appropriato o se siano necessari ulteriori test durante l'assunzione di questo medicinale.
- ha il cancro o ne ha avuto uno in passato; non è chiaro se Cibinqo aumenti il rischio di cancro e il medico le illustrerà se il trattamento con questo medicinale è appropriato e se saranno necessari controlli nel corso del trattamento.

Ulteriori test di monitoraggio

Il medico effettuerà esami del sangue prima e nel corso del trattamento con Cibinqo e, se necessario, potrà modificarlo.

Bambini

Questo medicinale non è approvato per l'uso nei bambini di età inferiore a 18 anni poiché la sicurezza e i benefici di Cibinqo non sono ancora stati completamente stabiliti.

Altri medicinali e Cibinqo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista prima di prendere Cibinqo se sta assumendo medicinali per il trattamento di:

- infezioni fungine (come fluconazolo), depressione (come fluoxetina o fluvoxamina), ictus (come ticlopidina), poiché possono aumentare gli effetti indesiderati di Cibinqo.
- reflusso acido dello stomaco (come antiacidi, famotidina o omeprazolo), poiché possono ridurre la quantità di Cibinqo nel sangue.
- depressione (come citalopram, clobazam o escitalopram), poiché Cibinqo può aumentare i loro effetti.

- neurofibromatosi di tipo I (come selumetinib), poiché Cibinqo può aumentare i suoi effetti.
- insufficienza cardiaca (come la digossina) o ictus (come dabigatran), poiché Cibinqo può aumentare i loro effetti.
- crisi convulsive (come S-mefenitoina), poiché Cibinqo può aumentare i suoi effetti.
- ictus (come clopidogrel), poiché Cibinqo può ridurre i suoi effetti.
- asma, artrite reumatoide o dermatite atopica (quali terapie con anticorpi biologici, medicinali che controllano la risposta immunitaria dell'organismo come la ciclosporina, altri inibitori della Janus chinasi, quali baricitinib, upadacitinib), poiché possono aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Il medico può informarla di evitare di usare o interrompere l'assunzione di Cibinqo se sta assumendo medicinali per il trattamento di:

- tubercolosi (come la rifampicina), crisi convulsive o crisi (come la fenitoina), cancro della prostata (quali apalutamide, enzalutamide) o infezione da HIV (come efavirenz), poiché possono ridurre l'efficacia di Cibinqo.

Se una delle condizioni sopra descritte la riguarda o se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cibinqo.

Gravidanza, contraccezione, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Contracezione nelle donne

Se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace nel corso del trattamento con Cibinqo e per almeno un mese dopo l'ultima dose di trattamento. Il medico può consigliarle metodi contraccettivi adeguati.

Gravidanza

Non usi Cibinqo se è incinta, pensa di poterlo essere o sta pianificando di avere un bambino, poiché può nuocere al bambino in via di sviluppo. Informi immediatamente il medico se rimane incinta o pensa di poter essere rimasta incinta nel corso del trattamento.

Allattamento

Non usi Cibinqo durante l'allattamento al seno, poiché non è noto se questo medicinale venga escreto nel latte materno e abbia effetti sul nascituro. Lei e il suo medico dovete decidere se lei allatterà al seno o userà questo medicinale.

Fertilità

Cibinqo può causare una diminuzione temporanea della fertilità nelle donne in età fertile. L'effetto è reversibile dopo l'interruzione del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cibinqo non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Cibinqo contiene lattosio monoidrato e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Cibinqo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Cibinqo è una compressa da assumere per bocca. Può essere usato in associazione con altri medicinali per l'eczema da applicare sulla pelle oppure può essere usato da solo.

La dose iniziale raccomandata è di 200 mg una volta al giorno. Per alcuni pazienti è necessaria una dose iniziale più bassa e il medico può somministrarle 100 mg una volta al giorno se ha più di 65 anni o se ha una determinata anamnesi o condizione medica. Se soffre di problemi ai reni da moderati a gravi o se le vengono prescritti alcuni altri medicinali, la dose iniziale può essere di 50 mg o 100 mg una volta al giorno. Riceverà una dose iniziale in base alle sue necessità e all'anamnesi; pertanto, deve sempre assumere questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico.

La dose massima giornaliera è di 200 mg.

Dopo aver iniziato il trattamento, il medico può aggiustare la dose in base all'efficacia del medicinale e agli eventuali effetti indesiderati. Se il medicinale agisce correttamente, la dose può essere ridotta. Inoltre, il trattamento può essere interrotto in via temporanea o definitiva se dagli esami del sangue risulta una conta leucocitaria o delle piastrine bassa.

Se ha preso Cibinqo per 24 settimane e non mostra ancora alcun segno di miglioramento, il medico può decidere di interrompere definitivamente il trattamento.

La compressa deve essere ingerita intera con acqua. Non dividere, frantumare o masticare la compressa prima di ingerirla poiché si può modificare la quantità di medicinale che assume l'organismo.

La compressa può essere assunta indipendentemente dai pasti. Se si sente male (nausea) durante l'assunzione di questo medicinale, può essere utile assumerlo con del cibo. Per aiutarla a ricordare di prendere il medicinale, le suggeriamo di prenderlo alla medesima ora ogni giorno.

Se prende più Cibinqo di quanto deve

Se prende più Cibinqo di quanto deve, si rivolga al medico, in quanto può manifestare alcuni degli effetti indesiderati descritti al paragrafo 4.

Se dimentica di prendere Cibinqo

- Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva non sia prevista entro un lasso di tempo inferiore a 12 ore.
- Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, non prenda la dose dimenticata ma direttamente quella successiva rispettando la scadenza abituale prevista.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Cibinqo

Non deve interrompere l'assunzione di Cibinqo senza parlarne con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga immediatamente al medico se manifesta segni di:

- Herpes zoster, un'eruzione cutanea dolorosa con vesciche e febbre
- Coaguli di sangue nei polmoni, nelle gambe o nella pelvi con sintomi quali una gamba gonfia e dolorosa, dolore toracico o respiro affannoso

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di star male (nausea)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Herpes labiali e altri tipi di infezioni da herpes simplex
- Vomito
- Dolore di stomaco
- Cefalea
- Capogiro
- Acne
- Aumento di un enzima chiamato creatinfosfochinasi, visibile dagli esami del sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Polmonite (infezione ai polmoni)
- Conta delle piastrine bassa visibile dagli esami del sangue
- Conta leucocitaria diminuita visibile dagli esami del sangue
- Elevati livelli di grassi nel sangue (colesterolo) visibili dagli esami del sangue (vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cibinqo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul flacone e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cibinqo

Il principio attivo è abrocitinib.

Ogni compressa da 50 mg contiene 50 mg di abrocitinib.

Ogni compressa da 100 mg contiene 100 mg di abrocitinib.

Ogni compressa da 200 mg contiene 200 mg di abrocitinib.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460i), idrogenofosfato di calcio anidro (E341ii), sodio amido glicolato, stearato di magnesio (E470b).

Film di rivestimento: ipromellosa (E464), biossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, macrogol (E1521), triacetina (E1518), ossido di ferro rosso (E172) (vedere paragrafo 2 Cibinqo contiene lattosio e sodio).

Descrizione dell'aspetto di Cibinqo e contenuto della confezione

Le compresse di Cibinqo da 50 mg sono compresse ovali di colore rosa, lunghe 11 mm e larghe 5 mm circa, con impresso "PFE" su un lato e "ABR 50" sull'altro.

Le compresse di Cibinqo da 100 mg sono compresse rotonde di colore rosa, di circa 9 mm di diametro con impresso "PFE" su un lato e "ABR 100" sull'altro.

Le compresse di Cibinqo da 200 mg sono compresse ovali di colore rosa, lunghe 18 mm e larghe 8 mm circa, con impresso "PFE" su un lato e "ABR 200" sull'altro.

Le compresse da 50 mg, 100 mg e 200 mg sono disponibili in blister di polivinilidencloruro (PVDC) con pellicola di copertura in foglio di alluminio o flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene. Ogni blister contiene 14, 28 o 91 compresse. Ogni flacone contiene 14 o 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
farmaceutvske 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.