

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten
Cibinqo 100 mg filmomhulde tabletten
Cibinqo 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg abrocitinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 1,37 mg lactosemonohydraat.

Cibinqo 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg abrocitinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 2,73 mg lactosemonohydraat.

Cibinqo 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg abrocitinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 5,46 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale tablet van ongeveer 11 mm lang en 5 mm breed, met aan één zijde de inscriptie “PFE” en aan de andere zijde “ABR 50”.

Cibinqo 100 mg filmomhulde tabletten

Roze, ronde tablet met een diameter van ongeveer 9 mm, met aan één zijde de inscriptie “PFE” en aan de andere zijde “ABR 100”.

Cibinqo 200 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale tablet van ongeveer 18 mm lang en 8 mm breed, met aan één zijde de inscriptie “PFE” en aan de andere zijde “ABR 200”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cibinqo is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en plaats te vinden onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de diagnostisering en behandeling van atopische dermatitis.

Dosering

De aanbevolen startdosering is eenmaal daags 200 mg.

- Een startdosering van eenmaal daags 100 mg wordt aanbevolen voor patiënten ≥ 65 jaar. Voor andere patiënten die baat kunnen hebben bij een startdosering van 100 mg, zie rubriek 4.4 en 4.8.
- Tijdens de behandeling kan de dosis worden verlaagd of verhoogd, gebaseerd op verdraagbaarheid en werkzaamheid. De laagste effectieve onderhoudsdosis dient te worden overwogen. De maximale dagelijkse dosis is 200 mg.

Cibinqo kan met of zonder topische medische behandelingen voor atopische dermatitis worden gebruikt.

Stoppen met de behandeling dient te worden overwogen bij patiënten die na 24 weken geen tekenen van therapeutisch voordeel vertonen.

Laboratoriummonitoring

Tabel 1. Laboratoriummetingen en richtlijnen voor monitoring

Laboratoriumwaarde	Richtlijnen voor monitoring	Actie
Volledig bloedbeeld, waaronder trombocytentelling, absolute lymfocytentelling (ALC), absolute neutrofielentelling (ANC) en hemoglobine (Hb)	Vóór aanvang van de behandeling, 4 weken na aanvang van de behandeling en daarna overeenkomstig de standaardbehandeling voor patiënten.	Trombocyten: behandeling dient te worden gestaakt als trombocytentellingen $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ zijn.
		ALC: behandeling dient te worden onderbroken als de ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ is en kan worden herstart zodra de ALC weer boven deze waarde komt. Behandeling dient te worden gestaakt als de waarde wordt bevestigd.
		ANC: behandeling dient te worden onderbroken als de ANC $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ is en kan worden herstart zodra de ANC weer boven deze waarde komt.
		Hb: behandeling dient te worden onderbroken als de Hb < 8 g/dl is en kan worden herstart zodra de Hb weer boven deze waarde komt.

Tabel 1. Laboratoriummetingen en richtlijnen voor monitoring

Laboratoriumwaarde	Richtlijnen voor monitoring	Actie
Lipidenparameters	Vóór aanvang van de behandeling, 4 weken na aanvang van de behandeling en daarna op basis van het risico van de patiënt op cardiovasculaire ziekte en klinische richtlijnen voor hyperlipidemie.	Patiënten dienen te worden gecontroleerd volgens klinische richtlijnen voor hyperlipidemie.

Start van de behandeling

De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een trombocytentelling van $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, een absolute lymfocytentelling (ALC) van $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, een absolute neutrofielentelling (ANC) van $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ of met een hemoglobinewaarde $< 10 \text{ g/dl}$ (zie rubriek 4.4).

Onderbreking van de toediening

Als een patiënt een ernstige infectie, sepsis of opportunistische infectie ontwikkelt, dient te worden overwogen om de toediening te onderbreken totdat de infectie onder controle is (zie rubriek 4.4).

Onderbreking van de toediening kan nodig zijn voor de behandeling van afwijkende laboratoriumwaardes, zoals beschreven in tabel 1.

Niet-ingenomen doses

Als een dosis niet is ingenomen, dienen patiënten het advies te krijgen om de dosis zo snel mogelijk in te nemen, tenzij de tijd tot de volgende dosis korter is dan 12 uur. In dat geval dient de patiënt de gemiste dosis niet in te nemen. Daarna dient de toediening volgens het reguliere schema te worden hervat.

Interacties

Bij patiënten die tweevoudige krachtige remmers van CYP2C19 en matige remmers van CYP2C9 krijgen, of krachtige remmers van CYP2C19 alleen (bijv. fluvoxamine, fluconazol, fluoxetine en ticlopidine), dient de aanbevolen dosis met de helft te worden verlaagd tot eenmaal daags 100 mg of 50 mg (zie rubriek 4.5).

Behandeling wordt niet aanbevolen gelijktijdig met matige of krachtige inductoren van CYP2C19/CYP2C9-enzymen (bijv. rifampicine, apalutamide, efavirenz, enzalutamide, fenytoïne) (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die zuurremmende middelen gebruiken (bijvoorbeeld antacida, protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten), dient eenmaal daags 200 mg abrocitinib overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

Bijzondere populaties*Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis, d.w.z. een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 60 tot 90 ml/min.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30 tot 60 ml/min), dient de aanbevolen dosis abrocitinib met de helft verlaagd te worden tot eenmaal daags 100 mg of 50 mg (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) is eenmaal daags 50 mg de aanbevolen startdosering. De maximale dagelijkse dosis is 100 mg (zie rubriek 5.2).

Abrocitinib is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD, *end-stage renal disease*) die nierfunctievervangende behandeling krijgen.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Abrocitinib is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Ouderen

De aanbevolen startdosering voor patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder is eenmaal daags 100 mg (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Cibinqo bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Cibinqo is onderzocht bij adolescenten van 12 tot 18 jaar. Vanwege botbevindingen bij jonge ratten (vergelijkbaar met een mens van 3 maanden oud) (zie rubriek 5.3) zijn aanvullende langetermijngegevens bij opgroeiende adolescenten echter nodig om vast te stellen dat de voordelen opwegen tegen de risico's. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet eenmaal daags oraal worden ingenomen, met of zonder voedsel, elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip.

Bij patiënten die last krijgen van misselijkheid, kan het innemen van de tabletten met voedsel de misselijkheid verminderen.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water en dienen niet in stukken te worden gebroken, te worden geplet of gekauwd, omdat deze manieren van innemen niet in klinische onderzoeken zijn onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve ernstige systemische infecties, waaronder tuberculose (tbc) (zie rubriek 4.4).
- Ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties

Er zijn ernstige infecties gemeld bij patiënten die abrocitinib kregen. De vaakst gemelde ernstige infecties in klinische onderzoeken waren herpes simplex, herpes zoster en pneumonie (zie rubriek 4.8).

De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een actieve, ernstige systemische infectie (zie rubriek 4.3).

Alvorens abrocitinib te starten, dienen de risico's en voordelen van de behandeling te worden overwogen bij patiënten:

- met een chronische of recidiverende infectie;
- die blootgesteld zijn geweest aan tbc;
- met een voorgeschiedenis van een ernstige of opportunistische infectie;
- die gewoond of gereisd hebben in gebieden met endemische tbc of endemische mycosen; of
- met onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infectie.

Patiënten dienen tijdens en na de behandeling met abrocitinib zorgvuldig te worden gecontroleerd op het ontstaan van verschijnselen en symptomen van infectie. Een patiënt die tijdens behandeling een nieuwe infectie krijgt, dient onmiddellijk te worden onderworpen aan een volledig diagnostisch onderzoek. Een gepaste antimicrobiële therapie dient te worden ingezet. De patiënt dient nauwgezet te worden gecontroleerd en de behandeling dient tijdelijk te worden onderbroken als de patiënt niet op de standaardtherapie reageert.

Tuberculose

In klinische onderzoeken met abrocitinib werd tuberculose waargenomen. Patiënten dienen vóór aanvang van de behandeling te worden gescreend op tbc. Voor patiënten in gebieden waar tbc sterk endemisch is, dient jaarlijkse screening op tbc te worden overwogen. Abrocitinib mag niet worden toegediend aan patiënten met actieve tbc (zie rubriek 4.3). Voor patiënten met een nieuwe diagnose van latente tbc of eerdere niet-behandelde latente tbc dient een preventieve behandeling voor latente tbc te worden gestart vóór aanvang van de behandeling.

Virale reactivering

In klinische onderzoeken werd melding gemaakt van virale reactivering, waaronder reactivering van het herpesvirus (bijv. herpes zoster, herpes simplex) (zie rubriek 4.8). Het aantal infecties met herpes zoster was hoger bij patiënten die werden behandeld met 200 mg, die 65 jaar of ouder waren, die een medische voorgeschiedenis van herpes zoster hadden, die een bevestigde ALC van $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ hadden vóór het voorval en bij patiënten met ernstige atopische dermatitis in de uitgangssituatie (zie rubriek 4.8). Als een patiënt herpes zoster ontwikkelt, dient een tijdelijke onderbreking van de behandeling te worden overwogen totdat de episode is verdwenen.

Alvorens een behandeling te starten en tijdens de behandeling, dient een screening op virale hepatitis te worden uitgevoerd in overeenstemming met klinische richtlijnen. Patiënten met tekenen van actieve hepatitis B- of hepatitis C-infectie (positieve PCR voor hepatitis C) werden uitgesloten van klinische onderzoeken (zie rubriek 5.2). Patiënten die negatief waren voor hepatitis B-oppervlakteantigenen, positief voor hepatitis B-kernantilichamen, en positief voor hepatitis B-oppervlakteantilichamen werden getest op het hepatitis B-virus (HBV)-DNA. Patiënten die een HBV-DNA-waarde boven de ondergrens voor kwantificering (LLQ, *lower limit of quantification*) hadden, werden uitgesloten. Patiënten die een negatieve HBV-DNA-waarde of een waarde onder de LLQ hadden, konden de behandeling beginnen; bij deze patiënten werd HBV-DNA gecontroleerd. Als HBV-DNA wordt gedetecteerd, dient een leverspecialist te worden geraadpleegd.

Vaccinatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op vaccinatie bij patiënten die abrocitinib krijgen. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens of direct voorafgaand aan behandeling. Vóór aanvang van een behandeling met dit geneesmiddel wordt aanbevolen dat patiënten voldoende gevaccineerd zijn, inclusief een profylactische vaccinatie tegen herpes zoster, overeenkomstig de huidige vaccinatierichtlijnen.

Trombotische voorvallen waaronder longembolie

Er zijn voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie gemeld bij patiënten die abrocitinib kregen (zie rubriek 4.8). Abrocitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een hoog risico op DVT/longembolie. Risicofactoren waarmee rekening dient te worden

gehouden bij het bepalen van het risico op DVT/longembolie bij een patiënt zijn onder andere hogere leeftijd, obesitas, een medische voorgeschiedenis van DVT/longembolie, protrombotische stoornis, gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie, patiënten die een zware operatie ondergaan of langdurige immobilisatie. Als klinische kenmerken van DVT/longembolie optreden, dient de behandeling direct te worden stopgezet en dienen patiënten direct te worden geëvalueerd, waarna gepaste behandeling dient te worden gegeven.

Maligniteit (waaronder niet-melanome vormen van huidkanker)

In klinische onderzoeken met abrocitinib zijn maligniteiten waargenomen, waaronder niet-melanome huidkanker (NMSC, *non-melanoma skin cancer*). Er zijn onvoldoende klinische gegevens om het mogelijke verband tussen blootstelling aan abrocitinib en de ontwikkeling van maligniteiten te beoordelen. Evaluaties van de veiligheid op lange termijn zijn gaande.

De risico's en voordelen van een behandeling met abrocitinib dienen vóór aanvang van de behandeling te worden afgewogen bij patiënten met een bekende maligniteit anders dan met succes behandelde niet-melanome vormen van huidkanker of cervixcarcinoom *in situ*, of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen. Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker.

Hematologische afwijkingen

Bij minder dan 0,5% van de patiënten werden in klinische onderzoeken bevestigde ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en trombocytentelling $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ waargenomen (zie rubriek 4.8). Een behandeling met abrocitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met een trombocytentelling van $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, een ALC van $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, een ANC van $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ of bij patiënten met een hemoglobinewaarde $< 10 \text{ g/dl}$ (zie rubriek 4.2). Een volledig bloedbeeld dient 4 weken na aanvang van de behandeling te worden gecontroleerd en vervolgens overeenkomstig de standaardbehandeling voor patiënten (zie tabel 1).

Lipiden

Dosisafhankelijke verhogingen in bloedlipidenparameters werden gemeld bij met abrocitinib behandelde patiënten, vergeleken met placebo (zie rubriek 4.8). Lipidenparameters dienen ongeveer 4 weken na aanvang van de behandeling te worden beoordeeld en daarna op basis van het risico op cardiovasculaire ziekte van de patiënt (zie tabel 1). Het effect van deze verhogingen van lipidenparameters op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld. Patiënten met afwijkende lipidenparameters dienen verder te worden gecontroleerd en behandeld volgens klinische richtlijnen, vanwege de bekende cardiovasculaire risico's die geassocieerd zijn met hyperlipidemie. Bij patiënten met een hoge belasting van cardiovasculaire risicofactoren dienen de risico's en voordelen van abrocitinib, vergeleken met die van andere beschikbare behandelingen voor atopische dermatitis, te worden afgewogen. Indien wordt gekozen voor abrocitinib, dienen interventies te worden geïmplementeerd om de lipidenconcentraties te reguleren in overeenstemming met klinische richtlijnen.

Ouderen

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij oudere patiënten was vergelijkbaar met dat van de volwassen populatie, met de volgende uitzonderingen: een hogere proportie patiënten van 65 jaar en ouder stopte met klinische onderzoeken en had een grotere kans op ernstige bijwerkingen vergeleken met jongere patiënten; patiënten van 65 jaar en ouder hadden een grotere kans om lage trombocyt- en ALC-waarden te ontwikkelen; het incidentiecijfer van herpes zoster was bij patiënten van 65 jaar en ouder hoger dan bij jongere patiënten (zie rubriek 4.8). Er zijn beperkte gegevens over patiënten ouder dan 75 jaar.

Immunosuppressieve aandoeningen of geneesmiddelen

Patiënten met immunodeficiëntiestoornissen of met een familielid in de eerste graad met een erfelijke immunodeficiëntie werden uitgesloten van klinische onderzoeken en er is geen informatie over deze patiënten beschikbaar.

De combinatie met biologische immunomodulators, sterke immunosuppressiva zoals ciclosporine of andere Janus-kinase (JAK)-remmers, is niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met abrocitinib wordt niet aanbevolen, omdat een risico van additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten.

Hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van abrocitinib

Abrocitinib wordt hoofdzakelijk omgezet door CYP2C19- en CYP2C9-enzymen, en in mindere mate door CYP3A4- en CYP2B6-enzymen. De actieve metabolieten van abrocitinib worden via de nieren uitgescheiden en zijn substraten van het organische-anionentransporteiwit 3 (OAT3). Daarom kunnen blootstellingen aan abrocitinib en/of zijn actieve metabolieten worden beïnvloed door geneesmiddelen die deze enzymen en dit transporteiwit remmen of induceren. Dosisaanpassingen, waar gepast, worden beschreven in rubriek 4.2.

Gelijktijdige toediening met CYP2C19-/CYP2C9-remmers

Wanneer 100 mg abrocitinib gelijktijdig werd toegediend met fluvoxamine (een sterke CYP2C19- en matige CYP3A-remmer) of fluconazol (een sterke CYP2C19-, matige CYP2C9- en CYP3A-remmer), steeg de mate van blootstelling aan het actieve deel van abrocitinib (zie rubriek 5.2) met respectievelijk 91% en 155%, vergeleken met toediening alleen (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met CYP2C19-/CYP2C9-inductoren

Toediening van 200 mg abrocitinib na meerdere doses met rifampicine, een sterke inductor van CYP-enzymen, resulteerde in een daling van blootstellingen aan het actieve deel van abrocitinib met ongeveer 56% (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met OAT3-remmers

Wanneer 200 mg abrocitinib gelijktijdig werd toegediend met probenecid, een OAT3-remmer, stegen de blootstellingen aan het actieve deel van abrocitinib met ongeveer 66%. Dit is niet klinisch significant en een dosisaanpassing is niet vereist.

Gelijktijdige toediening met producten die de pH in de maag laten stijgen

Wanneer 200 mg abrocitinib gelijktijdig werd toegediend met 40 mg famotidine, een H₂-receptorantagonist, daalde de blootstellingen aan het actieve deel van abrocitinib ongeveer met 35%. Het effect van het verhogen van de pH van de maag met antacida of protonpompremmers (omeprazol) op de farmacokinetiek van abrocitinib is niet onderzocht en kan vergelijkbaar zijn met wat wordt gezien met famotidine. De hogere dagelijkse dosis van 200 mg dient overwogen te worden

bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met producten die de pH van de maag verhogen, omdat zij de effectiviteit van abrocitinib kunnen reduceren.

Mogelijke effecten van abrocitinib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Er zijn geen klinisch significante effecten van abrocitinib waargenomen in onderzoeken naar interactie met orale anticonceptiva (bijv. ethinylestradiol/levonorgestrel).

In vitro is abrocitinib een remmer van het P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van dabigatran-etexilaat (een P-gp-substraat) met een enkelvoudige dosis van 200 mg abrocitinib verhoogde de AUC_{inf} en C_{max} van dabigatran met respectievelijk ongeveer 53% en 40%, ten opzichte van toediening alleen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van abrocitinib en dabigatran. Het effect van abrocitinib op de farmacokinetiek van andere P-gp-substraten is niet geëvalueerd. Voorzichtigheid is geboden omdat de concentraties van P-gp-substraten met een smalle therapeutische index, zoals digoxine, kunnen stijgen.

In vitro is abrocitinib een remmer van CYP2C19-enzymen. Gelijktijdige toediening van 200 mg abrocitinib eenmaal daags met een enkelvoudige dosis van 10 mg omeprazol verhoogde de AUC_{inf} en C_{max} van omeprazol met respectievelijk ongeveer 189% en 134%, wat aangeeft dat abrocitinib een matige remmer van CYP2C19-enzymen is. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van abrocitinib met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die voornamelijk worden omgezet door CYP2C19-enzymen (bijv. S-mefenytoïne en clopidogrel). Voor andere geneesmiddelen die voornamelijk worden omgezet door CYP2C19-enzymen kan dosisaanpassing nodig zijn in overeenstemming met hun productinformatie (bijv. citalopram, clobazam, escitalopram en selumetinib).

Gelijktijdige toediening van 200 mg abrocitinib eenmaal daags met een enkelvoudige dosis van 100 mg cafeïne verhoogde de AUC_{inf} van cafeïne met 40% zonder effect te hebben op de C_{max} , wat erop wijst dat abrocitinib een lichte remmer van CYP1A2-enzymen is. Er kan geen algemene dosisaanpassing worden aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis Cibirgo. Planning en preventie van zwangerschap voor vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden aangemoedigd.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van abrocitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Het is aangetoond dat abrocitinib embryofoetale letaliteit veroorzaakt in drachtige ratten en konijnen, skeletvariëaties in de foetussen van drachtige ratten en konijnen en het werpen en de peri/postnatale ontwikkeling bij ratten aantast (zie rubriek 5.3). Cibirgo is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van abrocitinib in de moedermelk bij mensen, de effecten op de zuigeling die borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie. Abrocitinib werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en Cibirgo is gecontra-indiceerd in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op de bevindingen bij ratten kan orale toediening van Cibinco leiden tot tijdelijk verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen die zwanger kunnen worden. De effecten op de vruchtbaarheid van vrouwtjesratten waren 1 maand na het stoppen van orale toediening van abrocitinib reversibel (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cibinco heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid (15,1%), hoofdpijn (7,9%), acne (4,8%), herpes simplex (4,2%), verhoogd bloedcreatinefosfokinase (3,8%), braken (3,5%), duizeligheid (3,4%) en bovenbuikpijn (2,2%). De meest frequente ernstige bijwerkingen zijn infecties (0,3%) (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In totaal werden 3.582 patiënten in klinische onderzoeken naar atopische dermatitis behandeld met abrocitinib. Onder hen werden 2.784 patiënten (gelijk aan 3.006 patiëntjaren aan blootstelling) behandeld met consequente doseringsschema's van 100 mg (1.023 patiënten) of 200 mg (1.761 patiënten) abrocitinib. Er waren 1.451 patiënten met ten minste 48 weken blootstelling. Vijf placebogecontroleerde onderzoeken werden geïntegreerd (703 patiënten met eenmaal daags 100 mg, 684 patiënten met eenmaal daags 200 mg en 438 patiënten met placebo) om de veiligheid van abrocitinib te evalueren in vergelijking met placebo gedurende maximaal 16 weken.

In tabel 2 worden bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar atopische dermatitis weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Herpes simplex ^a Herpes zoster ^b	Pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie Lymfopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie ^c
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	
Bloedvataandoeningen			Trombotische voorvallen waaronder longembolie ^d
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken Bovenbuikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne	
Onderzoeken		Creatinefosfokinase verhoogd > 5 × ULN ^e	

- Herpes simplex omvat orale herpes, oftalmische herpes simplex, genitale herpes en herpes dermatitis.
- Herpes zoster omvat oftalmische herpes zoster.
- Hyperlipidemie omvat dyslipidemie en hypercholesterolemie.
- Trombotische voorvallen omvatten diepe veneuze trombose.
- Omvat veranderingen die tijdens laboratoriumcontroles worden gedetecteerd (zie tekst hieronder).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In placebogecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, zijn infecties gemeld bij 27,4% van de met placebo behandelde patiënten en bij 34,9% en 34,8% van de met respectievelijk 100 mg en 200 mg abrocitinib behandelde patiënten. De meeste infecties waren licht of matig. De percentages patiënten die infectiegerelateerde bijwerkingen meldden in de groepen met 200 mg en 100 mg, vergeleken met placebo, waren: herpes simplex (4,2% en 2,8% versus 1,4%), herpes zoster (1,2% en 0,6% versus 0%), pneumonie (0,1% en 0,1% versus 0%). Herpes simplex kwam vaker voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpes simplex of eczema herpeticum. De meeste voorvallen van herpes zoster betroffen een enkelvoudig dermatoom en waren niet ernstig. De meeste opportunistische infecties waren gevallen van herpes zoster (0,61 per 100 patiëntjaren in de groep met 100 mg abrocitinib en 1,23 per 100 patiëntjaren in de groep met 200 mg abrocitinib), waarvan de meeste niet-ernstige multidermatomale cutane infecties waren. Onder alle patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met consequente doseringsschema's van 100 mg of 200 mg abrocitinib, waaronder die opgenomen in het langetermijnnextensieonderzoek, was het incidentiepercentage van herpes zoster bij patiënten die werden behandeld met 200 mg abrocitinib (4,83 per 100 patiëntjaren) hoger dan dat van patiënten die werden behandeld met 100 mg (2,39 per 100 patiëntjaren). De incidentiepercentages voor herpes zoster waren ook hoger voor patiënten van 65 jaar of ouder (HR 3,68), patiënten met een medische voorgeschiedenis van herpes zoster (HR 3,61), patiënten met ernstige atopische dermatitis in de uitgangssituatie (HR 1,28) en bij patiënten met een bevestigde ALC van $1 \times 10^3/\text{mm}^3$ vóór het voorval van herpes zoster (HR 1,84) (zie rubriek 4.4).

In placebogecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, was het percentage ernstige infecties 1,81 per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten, 3,32 per 100 patiëntjaren bij met 100 mg behandelde patiënten en 1,12 per 100 patiëntjaren bij met 200 mg behandelde patiënten. Onder alle patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met consequente doseringsschema's van 100 mg of 200 mg abrocitinib, waaronder die opgenomen in het langetermijnnextensieonderzoek, was het percentage ernstige infecties 2,43 per 100 patiëntjaren bij met 100 mg behandelde patiënten en 2,46 per 100 patiëntjaren bij met 200 mg behandelde patiënten. De vaakst gemelde ernstige infecties waren herpes simplex, herpes zoster en pneumonie (zie rubriek 4.4).

Trombotische voorvallen waaronder longembolie

Onder alle patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met consequente doseringsschema's van 100 mg of 200 mg abrocitinib, waaronder die opgenomen in het langetermijnnextensieonderzoek, was het percentage longembolie 0,17 per 100 patiëntjaren voor 200 mg en 0,08 per 100 patiëntjaren voor 100 mg. Het percentage DVT was 0,11 per 100 patiëntjaren in de groep met 200 mg en 0 per 100 patiëntjaren in de groep met 100 mg (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie

In placebogecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, was behandeling geassocieerd met een dosisafhankelijke afname in trombocytentelling. Maximale effecten op trombocytentelling werden binnen 4 weken waargenomen, waarna de trombocytentelling terugkeerde naar de uitgangssituatie, ondanks voortgezette behandeling. Bevestigde trombocytentellingen van $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ werden gemeld bij 0,1% van de patiënten die waren blootgesteld aan 200 mg, en bij 0 patiënten die waren behandeld met 100 mg of placebo. Onder alle patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met consequente doseringsschema's van 100 mg of 200 mg abrocitinib, waaronder patiënten opgenomen in het langetermijnnextensieonderzoek, was het percentage bevestigde trombocytentellingen van $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 0,17 per 100 patiëntjaren voor 200 mg en 0 per 100 patiëntjaren voor 100 mg, wat het meest voorkwam in week 4. Patiënten van 65 jaar en ouder hadden een hoger percentage trombocytentellingen van $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (zie rubriek 4.4).

Lymfopenie

In placebogecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, kwamen bevestigde ALC-waarden van $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ voor bij 0,3% van de met 200 mg behandelde patiënten en bij 0% van de met 100 mg of placebo behandelde patiënten. Beide gevallen kwamen voor in de eerste 4 weken van de blootstelling. Onder alle patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met consequente doseringsschema's van 100 mg of 200 mg abrocitinib, waaronder patiënten opgenomen in het langetermijnnextensieonderzoek, was het percentage bevestigde ALC van $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 0,56 per 100 patiëntjaren voor 200 mg en 0 per 100 patiëntjaren voor 100 mg, het hoogste percentage werd waargenomen bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 4.4).

Verhoogde lipiden

In placebogecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, was er op week 4 een dosisafhankelijke stijging in 'low-density lipoprotein'-cholesterol (LDL-c), totaal cholesterol en 'high-density lipoprotein'-cholesterol (HDL-c) ten opzichte van placebo. Deze verhogingen hielden aan tot en met het laatste bezoek in de behandelperiode. Er was geen verandering van betekenis in de LDL/HDL-ratio bij met abrocitinib behandelde patiënten ten opzichte van met placebo behandelde patiënten. Aan hyperlipidemie gerelateerde voorvallen kwamen voor bij 0,4% van de aan 100 mg abrocitinib blootgestelde patiënten, 0,6% van de aan 200 mg blootgestelde patiënten en 0% van de aan placebo blootgestelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Verhogingen van creatinefosfokinase (CPK)

In placebogecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, kwamen significante stijgingen van CPK-waarden ($> 5 \times \text{ULN}$) voor bij 1,8% van de met placebo behandelde patiënten, 1,8% van de met 100 mg abrocitinib behandelde patiënten en 3,8% van de met 200 mg abrocitinib behandelde patiënten. De meeste verhogingen waren tijdelijk en geen enkele verhoging leidde tot staken van de behandeling.

Misselijkheid

In placebogecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, werd misselijkheid gemeld bij 1,8% van de met placebo behandelde patiënten en bij 6,3% en 15,1% van de met respectievelijk 100 mg en 200 mg behandelde patiënten. Staken van de behandeling vanwege misselijkheid kwam voor bij 0,4% van de met abrocitinib behandelde patiënten. Bij 63,5% van de patiënten met misselijkheid ontstond misselijkheid in de eerste week van de behandeling. De mediane duur van misselijkheid was 15 dagen. De meeste gevallen waren licht tot matig in ernst.

Pediatrische patiënten

In totaal werden 635 adolescente patiënten (12 tot jonger dan 18 jaar) behandeld met abrocitinib in klinische onderzoeken naar atopische dermatitis, wat neerkomt op 851,5 patiëntjaren van blootstelling. Het veiligheidsprofiel dat in klinische onderzoeken naar atopische dermatitis werd waargenomen bij adolescenten was vergelijkbaar met dat van de volwassen populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Cibinqo werd in klinische onderzoeken toegediend tot een enkelvoudige orale dosis van maximaal 800 mg en 400 mg dagelijks, gedurende 28 dagen. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij lagere doses werden gezien en er werden geen specifieke toxiciteiten vastgesteld. In geval van een overdosis wordt aanbevolen de patiënt te controleren op verschijnselen en symptomen van bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met dit geneesmiddel.

De farmacokinetische gegevens van een eenmalige, orale dosis tot en met 800 mg bij gezonde, volwassen vrijwilligers geven aan dat meer dan 90% van de toegediende dosis naar verwachting binnen 48 uur wordt uitgescheiden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige dermatologische preparaten, middelen voor dermatitis, excl. corticosteroiden, ATC-code: D11AH08

Werkingsmechanisme

Abrocitinib is een Janus-kinase 1-remmer (JAK1-remmer). JAK's zijn intracellulaire enzymen die signalen doorgeven die ontstaan door interacties met cytokines of groeifactorreceptoren op de celmembraan om cellulaire processen van hematopoëse en immuuncelfuncties te beïnvloeden. JAK's fosforyleren en activeren signaaltransductoren en activatoren van transcriptie (STAT's, *Signal Transducers and Activators of Transcription*) die intracellulaire activiteit, waaronder genexpressie, moduleren. Remming van JAK1 moduleert de signaaltransductieroutes door de fosforylering en activering van STAT's te voorkomen.

In biochemische tests heeft abrocitinib een grotere selectiviteit voor JAK1 dan voor de andere 3 JAK-isovormen JAK2 (28-voudig), JAK3 (> 340-voudig) en tyrosinekinase 2 (TYK2, 43-voudig). In een cellulaire omgeving remt het preferentieel de door cytokine geïnduceerde STAT-fosforylering door signaaltransductieparen met JAK1, en spaart het de signaaltransductie door JAK2/JAK2- of JAK2/TYK2-paren. De relevantie van selectieve enzymatische remming van specifieke JAK-enzymen voor klinische effecten is op dit moment niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Klinische biomarkers

Behandeling met abrocitinib was geassocieerd met dosisafhankelijke dalingen van ontstekingsbiomarkers in het serum bij atopische dermatitis [interleukine-31 (IL-31), interleukine-22

(IL-22), eosinofielentelling, en ‘*thymus and activation-regulated chemokine*’ (TARC)], JAK1-signaaltransductie [naturalkiller (NK)-celtelling en interferon-gamma-‘*inducible protein*’ 10 (IP-10)] of beide [hooggevoelige C-reactieve proteïne (hsCRP)]. Deze veranderingen waren na het stoppen van de behandeling reversibel.

De gemiddelde absolute lymfocytentelling steeg 2 weken na aanvang van de behandeling met abrocitinib en keerde in maand 9 van de behandeling terug naar de uitgangswaarde. De meeste patiënten behielden een ALC binnen het referentiebereik. Behandeling met abrocitinib was geassocieerd met een dosisafhankelijke stijging in B-celtellingen en een dosisafhankelijke daling van NK-celtellingen. De klinische significantie van deze veranderingen in B-cel- en NK-celtellingen is niet bekend.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van abrocitinib op het QTc-interval werd onderzocht bij personen die een enkelvoudige, suprathérapeutische dosis abrocitinib van 600 mg kregen in een degelijk, met placebo en positieve controle gecontroleerd QT-onderzoek. Er werd een concentratieafhankelijk QTc-verlengend effect van abrocitinib gezien; de mediane (90%-betrouwbaarheidsinterval) stijging in QTc-interval was 6,0 (4,52; 7,49) msec, hetgeen wijst op afwezigheid van een klinisch relevant effect van abrocitinib op het QTc-interval bij de geteste dosis.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib als monotherapie en in combinatie met medische topische achtergrondbehandelingen gedurende 12-16 weken werden geëvalueerd bij 1.616 patiënten in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-hoofdonderzoeken (MONO-1, MONO-2 en COMPARE). Daarnaast werden de werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib als monotherapie gedurende 52 weken (met de optie van noodbehandeling voor patiënten met flares) geëvalueerd bij 1.233 patiënten in een dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met inductiefase en ‘*randomised withdrawal*’-opzet (REGIMEN). De patiënten in deze 4 onderzoeken waren 12 jaar en ouder en hadden in de uitgangssituatie vóór randomisatie matige tot ernstige atopische dermatitis zoals gedefinieerd door een IGA-score (IGA, *Investigator’s Global Assessment*) ≥ 3 , EASI-score (EASI, *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 , aangedane lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA) $\geq 10\%$ en PP-NRS-score (PP-NRS, *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) ≥ 4 . Patiënten die eerder onvoldoende respons vertoonden of voor wie topische behandelingen medisch niet geadviseerd konden worden, of patiënten die systemische behandelingen hadden gekregen, kwamen in aanmerking voor deelname in het onderzoek. Alle patiënten die de oorspronkelijke onderzoeken hadden voltooid, kwamen in aanmerking om opgenomen te worden in het langetermijnnextensieonderzoek EXTEND.

Baselinekarakteristieken

In de placebogecontroleerde onderzoeken (MONO-1, MONO-2, COMPARE) en het ‘*randomised withdrawal*’-onderzoek met open-label inductiefase (REGIMEN) was over alle behandelgroepen 41,4% tot 51,1% vrouw, 59,3% tot 77,8% blank, 15,0% tot 33,0% Aziatisch en had 4,1% tot 8,3% een donkere huidskleur; de gemiddelde leeftijd was 32,1 tot 37,7 jaar. In totaal werden 134 patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen in deze onderzoeken. In deze onderzoeken had 32,2% tot 40,8% in de uitgangssituatie een IGA-score van 4 (ernstige atopische dermatitis) en 41,4% tot 59,5% van de patiënten had eerder systemische behandeling voor atopische dermatitis gekregen. De gemiddelde EASI-score in de uitgangssituatie varieerde van 28,5 tot 30,9, de PP-NRS-score varieerde van 7,0 tot 7,3 en de DLQI-score (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) in de uitgangssituatie varieerde van 14,4 tot 16,0.

Klinische respons

Onderzoeken met 12 weken monotherapie (MONO-1, MONO-2) en 16 weken combinatietherapie (COMPARE)

Een significant grotere proportie patiënten met eenmaal daags 100 mg of 200 mg abrocitinib bereikte beide primaire eindpunten IGA 0 of 1 en/of EASI-75, vergeleken met placebo, op week 12 of week 16 (zie tabel 3 en tabel 4).

Een significant grotere proportie patiënten met eenmaal daags 100 mg of 200 mg abrocitinib bereikte een verbetering van de PP-NRS met ten minste 4 punten, vergeleken met placebo. Deze verbetering werd al op week 2 waargenomen en hield aan tot en met week 12 (figuur 1).

In het onderzoek COMPARE werd superioriteit van 200 mg abrocitinib ten opzichte van dupilumab op week 2 aangetoond voor de proportie patiënten die een verbetering van de PP-NRS met ten minste 4 punten bereikte, waarbij al vanaf dag 4 na de eerste dosis significant hogere jeukresponsen werden gezien.

Effecten van de behandeling in subgroepen (bijv. gewicht, leeftijd, geslacht, etnische herkomst en eerdere systemische behandeling met immunosuppressiva) in onderzoeken MONO-1, MONO-2 en COMPARE waren consistent met de resultaten in de totale onderzoeksopulatie.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten van abrocitinib als monotherapie op week 12

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	Week 12			Week 12		
	Abrocitinib als monotherapie		PBO N=77	Abrocitinib als monotherapie		PBO N=78
200 mg 1 dd N=154	100 mg 1 dd N=156	200 mg 1 dd N=155		100 mg 1 dd N=158		
	% responders (95%-BI)					
IGA 0 of 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)

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; EASI=*Eczema Area and Severity Index*; IGA=*Investigator Global Assessment*; N=aantal gerandomiseerde patiënten; PBO=placebo; PP-NRS=*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; 1 dd=eenmaal daags.

- IGA-responders waren patiënten met een IGA-score 'schoon' (0) of 'bijna schoon' (1) (op een schaal van 5 punten) en een afname met ≥ 2 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- EASI-75-responders waren patiënten met een verbetering van de EASI-score met $\geq 75\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde.
- PP-NRS4-responders waren patiënten met een verbetering van de PP-NRS-score met ≥ 4 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Abrocitinib gebruikt als monotherapie.
- Statistisch significant met correctie voor verscheidenheid versus placebo.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van abrocitinib in combinatie met topische behandeling op week 12 en week 16

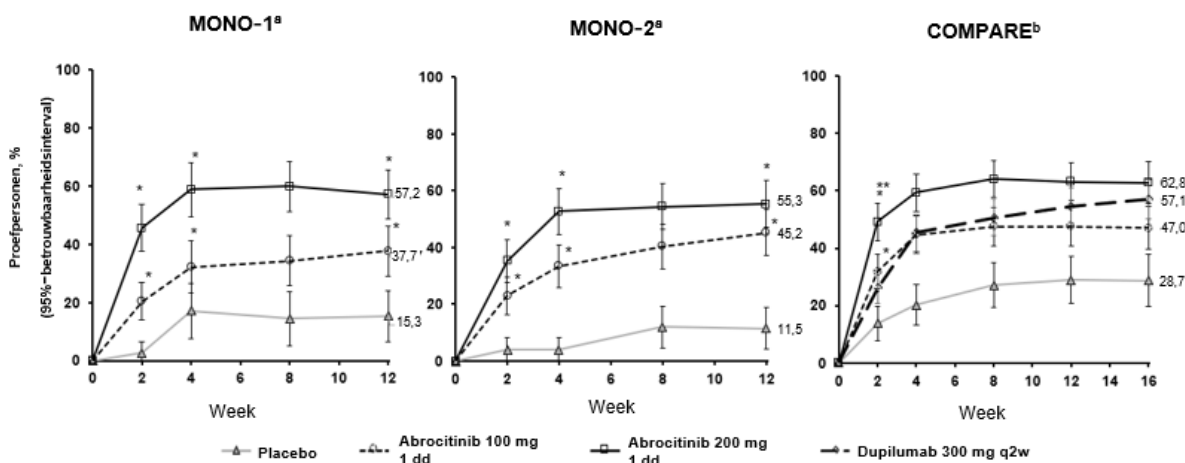
	COMPARE ^d							
	Week 12				Week 16			
	Abrocitinib + topische behandeling		PBO + topische behandeling N=131	DUP + topische behandeling N=243	Abrocitinib + topische behandeling		PBO + topische behandeling N=131	DUP + topische behandeling N=243
200 mg 1dd N=226	100 mg 1dd N=238	200 mg 1dd N=226			100 mg 1dd N=238			
	% responders (95%-BI)							
IGA 0 of 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)

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; DUP=dupilumab; EASI=Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator Global Assessment; N=aantal gerandomiseerde patiënten; PBO=placebo; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; 1dd=eenmaal daags.

- IGA-responders waren patiënten met een IGA-score 'schoon' (0) of 'bijna schoon' (1) (op een schaal van 5 punten) en een afname met ≥ 2 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- EASI-75-responders waren patiënten met een verbetering van de EASI-score met $\geq 75\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde.
- PP-NRS4-responders waren patiënten met een verbetering van de PP-NRS-score met ≥ 4 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Abrocitinib gebruikt in combinatie met topische behandeling.
- Statistisch significant met correctie voor verscheidenheid versus placebo.

De proporties patiënten die in de loop van de tijd in onderzoeken MONO-1, MONO-2 en COMPARE PP-NRS4 bereikten, worden weergegeven in figuur 1.

Figuur 1. Proportie patiënten die in de loop van de tijd in onderzoeken MONO-1, MONO-2 en COMPARE PP-NRS4 bereikten



Afkortingen: PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; 1 dd=eenmaal daags; Q2W=eenmaal per 2 weken; PP-NRS4-responders waren patiënten met een verbetering van de PP-NRS-score met ≥ 4 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.

- Abrocitinib gebruikt als monotherapie.
- Abrocitinib gebruikt in combinatie met topische medische behandeling.
- Statistisch significant met correctie voor verscheidenheid versus placebo.
- Statistisch significant met correctie voor verscheidenheid versus dupilumab.

Gezondheidsgerelateerde uitkomsten

In beide onderzoeken met monotherapie (MONO-1 en MONO-2) en in het onderzoek met combinatietherapie (COMPARE) verbeterde abrocitinib na 12 weken significant door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, waaronder jeuk, slaap (SCORAD-slaap-VAS), AD-symptomen (POEM), kwaliteit van leven (DLQI) en symptomen van angst en depressie (HADS) die niet waren gecorrigeerd voor verscheidenheid, vergeleken met placebo (zie tabel 5).

Tabel 5. Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten van abrocitinib als monotherapie en in combinatie met topische behandeling op week 12

	Monotherapie						Combinatiebehandeling		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg 1 dd	100 mg 1 dd	PBO	200 mg 1 dd	100 mg 1 dd	PBO	200 mg 1 dd + topische behandeling	100 mg 1 dd + topische behandeling	PBO + topische behandeling
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD-slaap-VAS, verandering t.o.v. uitgangswaarde (95%-BI)	-3,7* (-4,2; -3,3)	-2,9* (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8* (-4,2; -3,4)	-3,0* (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)	-4,6* (-4,9; -4,3)	-3,7* (-4,0; -3,4)	-2,4 (-2,8; -2,0)
DLQI ≥4 punten verbeterd, % responders	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, verandering t.o.v. uitgangswaarde (95%-BI)	-10,6* (-11,8; -9,4)	-6,8* (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0* (-12,1; -9,8)	-8,7* (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)	-12,6* (-13,6; -11,7)	-9,6* (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
HADS-angst, verandering t.o.v. uitgangswaarde (95%-BI)	-2,1* (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7* (-2,2; -1,2)	-1,6* (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,6* (-2,0; -1,2)	-1,2* (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
HADS-depressie, verandering t.o.v. uitgangswaarde (95%-BI)	-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)

BI=betrouwbaarheidsinterval; DLQI=Dermatology Life Quality Index; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale;

N=aantal gerandomiseerde patiënten; PBO=placebo; POEM=Patient-Oriented Eczema Measure; 1 dd=eenmaal daags;

SCORAD=SCORE voor AD; VAS=visueel-analoge schaal.

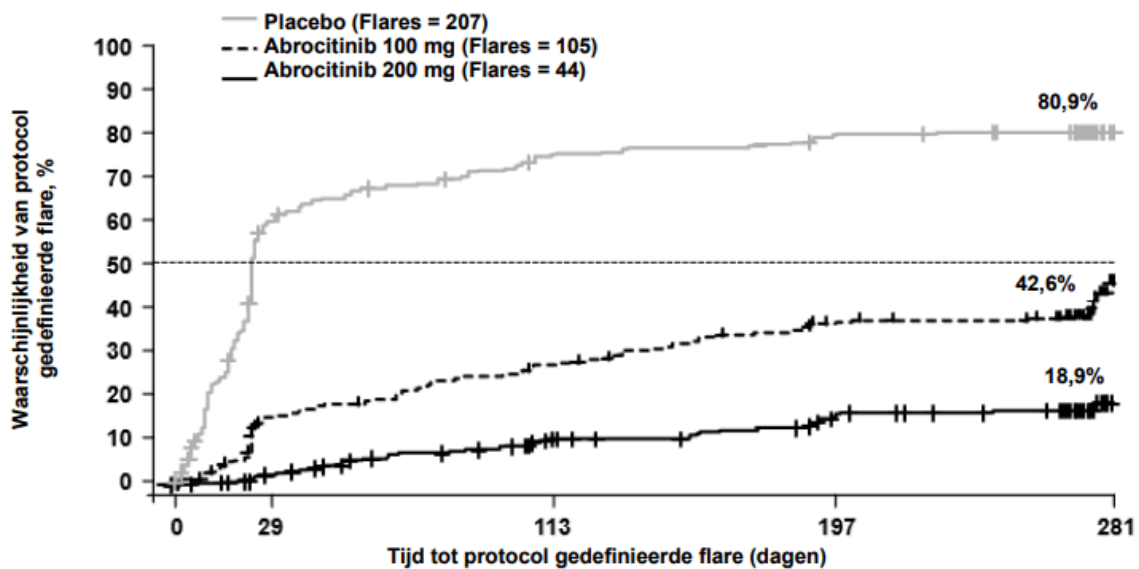
*Statistisch significant zonder correctie voor verscheidenheid

'Randomised withdrawal'-onderzoek met open-label inductiefase (REGIMEN)

In totaal kregen 1.233 patiënten eenmaal daags open-label 200 mg abrocitinib in de 12 weken durende inloophase. Van deze patiënten voldeden 798 patiënten (64,7%) aan de criteria voor responders (gedefinieerd als het bereiken van een IGA [0 of 1]-respons en EASI-75). Deze patiënten werden gerandomiseerd naar placebo (267 patiënten), eenmaal daags 100 mg abrocitinib (265 patiënten) of eenmaal daags 200 mg abrocitinib (266 patiënten).

Continue behandeling (200 mg continu) en inductie-onderhoudsbehandeling (200 mg gedurende 12 weken, daarna 100 mg) voorkwam flare met een waarschijnlijkheid van respectievelijk 81,1% en 57,4%, versus 19,1% onder patiënten die behandeling staakten (gerandomiseerd naar placebo) na de inductiefase van 12 weken. Driehonderdeenenvijftig (351) patiënten, van wie 16,2% 200 mg, 39,2% 100 mg en 76,4% placebo kreeg, kregen noodmedicatie van 200 mg abrocitinib in combinatie met topische behandeling.

Figuur 2. Tijd tot protocol gedefinieerde flare



Abrocitinib gebruikt als monotherapie.

Protocol gedefinieerde flare=Een verlies van ten minste 50% van de EASI-respons op week 12 en een IGA-score van 2 of hoger.

Voor verscheidenheid gecorrigeerde $p < 0,0001$: 200 mg versus placebo; 100 mg versus placebo; 200 mg versus 100 mg.

Werkzaamheid op de lange termijn

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname en die de volledige behandelingsperiode van een kwalificerend voorafgaand onderzoek (bijv. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) hadden voltooid, konden in aanmerking komen voor opname in het langetermijnnextensieonderzoek EXTEND. In EXTEND kregen patiënten abrocitinib met of zonder medische topische achtergrondbehandeling. Patiënten die eerder, in voorafgaande onderzoeken, waren gerandomiseerd naar eenmaal daags 100 mg of 200 mg geneesmiddel, bleven in EXTEND dezelfde dosis krijgen als in het voorafgaande onderzoek. In EXTEND kregen patiënten dubbelblinde behandeling totdat het voorafgaande onderzoek was voltooid. Daarna kregen patiënten enkelblinde behandeling (de toewijzing van de behandeling werd bekendgemaakt aan de onderzoekers maar niet aan de patiënten).

Onder de patiënten die na 12 weken behandeling respons bereikten en werden opgenomen in EXTEND, behielden de meeste patiënten hun respons op week 96 van cumulatieve behandeling voor beide doses abrocitinib [64% en 72% voor IGA (0 of 1)-respons, 87% en 90% voor EASI-75 en 75% en 80% voor PP-NRS4 met respectievelijk eenmaal daags 100 mg en eenmaal daags 200 mg].

Onder de patiënten die na 12 weken behandeling geen respons bereikten en werden opgenomen in EXTEND, bereikte een deel van de patiënten een laat beginnende respons op week 24 (vanaf de uitgangssituatie) van voortgezette behandeling met abrocitinib [25% en 29% voor IGA (0 of 1)-respons en 50% en 57% voor EASI-75 met respectievelijk eenmaal daags 100 mg en eenmaal daags 200 mg]. Patiënten die op week 12 een partiële respons bereikten, hadden een grotere kans om op week 24 baat bij de behandeling te bereiken dan degenen die op week 12 geen respons vertoonden.

Patiënten die in het onderzoek COMPARE dupilumab kregen en daarna werden opgenomen in EXTEND werden gerandomiseerd naar eenmaal daags 100 mg of 200 mg abrocitinib bij opname in EXTEND. Van de patiënten die geen respons vertoonden op dupilumab bereikte een substantieel deel 12 weken na het overschakelen op abrocitinib een respons [34% en 47% voor IGA (0 of 1)-respons en 68% en 80% voor EASI-75, met eenmaal daags respectievelijk 100 mg of 200 mg].

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met abrocitinib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van atopische dermatitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib als monotherapie werden geëvalueerd in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (MONO-1, MONO-2) waarin 124 patiënten waren opgenomen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. De werkzaamheid en veiligheid werden ook geëvalueerd in een 'randomised withdrawal'-onderzoek met open-label inductiefase (REGIMEN) waarin 246 patiënten waren opgenomen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. In deze onderzoeken waren de resultaten in de subgroep van adolescenten consistent met de resultaten in de totale onderzoekspopulatie.

De werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib in combinatie met medische topische achtergrondbehandeling werden geëvalueerd in het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoek TEEN. In het onderzoek werden 287 patiënten opgenomen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met matige tot ernstige atopische dermatitis, gedefinieerd door een IGA-score ≥ 3 , EASI-score ≥ 16 , BSA-betrokkenheid $\geq 10\%$ en een PP-NRS-score ≥ 4 bij het bezoek in de uitgangssituatie, voorafgaand aan randomisatie. Patiënten die eerder onvoldoende respons vertoonden of die systemische behandelingen hadden gekregen, kwamen in aanmerking voor opname in het onderzoek.

Baselinekarakteristieken

In TEEN was over alle behandelingsgroepen 49,1% van de patiënten vrouw, 56,1% blank, 33,0% Aziatisch en 6,0% had een donkere huidskleur. De mediane leeftijd was 15 jaar en de proportie patiënten met ernstige atopische dermatitis (IGA 4) was 38,6%.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten bij adolescenten in TEEN

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

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; EASI=*Eczema Area and Severity Index*; IGA=*Investigator Global Assessment*; N=aantal gerandomiseerde patiënten; PBO=placebo; PP-NRS=*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; 1 dd=eenmaal daags.

- IGA-responders waren patiënten met een IGA-score 'schoon' (0) of 'bijna schoon' (1) (op een schaal van 5 punten) en een afname met ≥ 2 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- EASI-75-responders waren patiënten met een verbetering van de EASI-score met $\geq 75\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde.
- PP-NRS4-responders waren patiënten met een verbetering van de PP-NRS-score met ≥ 4 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Abrocitinib gebruikt in combinatie met topische behandeling.
- Statistisch significant met correctie voor verscheidenheid versus placebo

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Abrocitinib wordt goed geabsorbeerd met een mate van orale absorptie van meer dan 91% en een absolute orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 60%. De orale absorptie van abrocitinib verloopt snel en piekplasmaconcentraties worden binnen 1 uur bereikt. *Steady-state* plasmaconcentraties van abrocitinib worden na eenmaaldaagse toediening binnen 48 uur bereikt. Zowel de C_{max} als de AUC van abrocitinib stegen evenredig met de dosis tot maximaal 200 mg. Gelijktijdige toediening van abrocitinib met een vetrijke maaltijd had geen klinisch relevant effect op de blootstellingen aan abrocitinib (AUC en C_{max} stegen met respectievelijk ongeveer 26% en 29% en T_{max} werd met 2 uur verlengd). In klinische onderzoeken werd abrocitinib toegediend zonder rekening te houden met voedsel (zie rubriek 4.2).

Distributie

Na intraveneuze toediening is het distributievolume van abrocitinib ongeveer 100 l. Ongeveer 64%, 37% en 29% van respectievelijk circulerende abrocitinib en zijn actieve metabolieten M1 en M2 in de bloedbaan zijn gebonden aan plasma-eiwitten. Abrocitinib en zijn actieve metabolieten zijn gelijk verdeeld over rode bloedcellen en plasma.

Biotransformatie

De *in-vitro*metabolisatie van abrocitinib wordt gemedieerd door meerdere CYP-enzymen, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) en CYP2B6 (~6%). In een onderzoek bij mensen met gebruik van radioactief gelabelde stoffen was abrocitinib de meest prevalentie circulerende vorm, waarbij hoofdzakelijk 3 polaire mono-gehydroxyeerde metabolieten werden geïdentificeerd als M1 (3-hydroxypropyl), M2 (2-hydroxypropyl) en M4 (pyrrolidinonpyrimidine). Bij *steady-state* zijn M2 en M4 belangrijke metabolieten en is M1 een minder belangrijke metaboliet. Van de 3 metabolieten in de bloedsomloop hebben M1 en M2 een JAK-remmingsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van abrocitinib, terwijl M4 farmacologisch inactief was. De farmacologische activiteit van abrocitinib kan worden toegeschreven aan de blootstellingen aan het ongebonden, oorspronkelijke molecuul (~60%) en aan M1 (~10%) en M2 (~30%) in de systemische circulatie. De som van blootstellingen aan ongebonden abrocitinib, M1 en M2, elk uitgedrukt in molaire eenheden en gecorrigeerd voor relatieve potenties, wordt het actieve deel van abrocitinib genoemd.

Er zijn geen klinisch significante effecten van abrocitinib waargenomen in onderzoeken naar interactie met substraten van BCRP en OAT3 (bijv. rosuvastatine), MATE1/2K (bijv. metformine), CYP3A4 (bijv. midazolam) en CYP2B6 (bijv. efavirenz).

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van abrocitinib is ongeveer 5 uur. Abrocitinib wordt primair geëlimineerd via metabole klaringmechanismen, waarbij minder dan 1% van de dosis als onveranderde werkzame stof in de urine wordt uitgescheiden. De metabolieten van abrocitinib, M1, M2 en M4 worden voornamelijk in de urine uitgescheiden en zijn substraten van OAT3-transporteiwit.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht, geslacht, genotype, etnische herkomst en leeftijd

Lichaamsgewicht, geslacht, CYP2C19/2C9-genotype, etnische herkomst en leeftijd hadden geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan abrocitinib (zie rubriek 4.2).

Adolescenten (12 jaar tot 18 jaar)

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyse was er geen klinisch relevant verschil in gemiddelde blootstellingen aan abrocitinib bij *steady-state* tussen adolescente patiënten en volwassenen met normale lichaamsgewichten.

Kinderen (<12 jaar)

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De farmacokinetiek van abrocitinib bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

In een onderzoek naar nierfunctiestoornis hadden patiënten met een ernstige (eGFR < 30 ml/min) en matige (eGFR 30 ml/min tot 60 ml/min) nierfunctiestoornis een stijging in de AUC_{inf} van het actieve deel van abrocitinib van respectievelijk ongeveer 191% en 110% ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min) (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van abrocitinib is niet vastgesteld bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis, maar gebaseerd op de resultaten die zijn waargenomen in andere groepen wordt een stijging van maximaal 70% in de blootstelling aan het actieve deel verwacht bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60 ml/min tot 90 ml/min). De stijging van maximaal 70% is niet klinisch relevant, omdat de werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib bij patiënten met atopische dermatitis en een lichte nierfunctiestoornis (n=756) in klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken vergelijkbaar waren met die in de totale populatie. De eGFR werd bij individuele patiënten geschat met de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-formule.

Abrocitinib is niet onderzocht bij patiënten met ESRD die een nierfunctievervangende behandeling kregen (zie rubriek 4.2). In klinische fase 3-onderzoeken werd abrocitinib niet geëvalueerd bij patiënten met atopische dermatitis bij wie de uitgangswaarde voor creatinineklaring lager was dan 40 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) en matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis hadden respectievelijk een daling van ongeveer 4% en een stijging van ongeveer 15% in de AUC_{inf} van het actieve deel van abrocitinib, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Deze veranderingen zijn niet klinisch significant en aanpassing van de dosis is niet vereist bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). In klinische onderzoeken werd abrocitinib niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) of bij patiënten die bij screening positief waren voor actieve hepatitis B of hepatitis C (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Verlaagde lymfocytentellingen en afgenomen grootte en/of lymfoïde cellulariteit van organen/weefsels van het immuunsysteem en hematopoëtische systeem werden waargenomen in niet-klinische onderzoeken en werden toegeschreven aan de farmacologische eigenschappen (JAK-remming) van abrocitinib.

In toxiciteitsonderzoeken met een duur van maximaal 1 maand, waarbij abrocitinib werd toegediend aan ratten op een leeftijd die vergelijkbaar is met de adolescente leeftijd van ≥12 jaar bij mensen, werd een microscopische bevinding van botdystrofie vastgesteld die als tijdelijk en reversibel werd beschouwd. De blootstellingsmarges waarbij geen bevinding in het bot werd vastgesteld waren 5,7 tot 6,1 maal de AUC bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis (MRHD, *maximum recommended human dose*) voor mensen van 200 mg. Er werden geen bevindingen in bot waargenomen in het 6 maanden durende toxiciteitsonderzoek met alle doses bij ratten (maximaal 25 maal de AUC voor mensen bij de MRHD van 200 mg) en ook niet in alle toxiciteitsonderzoeken met java-apen (vergelijkbaar met een leeftijd van ≥8 jaar bij mensen; maximaal 30 maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg).

Genotoxiciteit

Abrocitinib was niet mutageen in de bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test). Het was niet aneugeen of clastogeen, gebaseerd op de resultaten van de *in-vivo* rattenbeenmerg-micronucleustest.

Carcinogeniteit

Er werden geen tekenen van tumorigeniciteit waargenomen in de 6 maanden oude Tg.rasH2-muizen die abrocitinib kregen toegediend met orale doses van maximaal 75 mg/kg/dag en 60 mg/kg/dag bij respectievelijk vrouwtjes- en mannetjesmuizen. In het 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoek werd bij de laagste geteste dosis een hogere incidentie van benigne thymoom vastgesteld bij vrouwtjesratten. Daarom is een laagste niveau van inname waarbij ongewenste effecten zijn vastgesteld (LOAEL, *lowest observed adverse effect level*) bij vrouwen vastgesteld op blootstellingen gelijk aan 0,6 maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg. Bij mannen werd het hoogste niveau van inname waarbij geen schadelijke effecten optreden (NOAEL, *no observed adverse effect level*) vastgesteld op blootstellingen gelijk aan 13 maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg. De relevantie van benigne thymoom voor mensen is niet bekend.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Abrocitinib had geen effecten op de vruchtbaarheid of spermatogenese bij mannen. Abrocitinib veroorzaakte effecten op de vruchtbaarheid van vrouwen (lagere vruchtbaarheidsindex, corpora lutea, innestelingsplaatsen en post-innestelingsverlies), maar er werden geen effecten op de vruchtbaarheid vastgesteld bij blootstellingen gelijk aan 1,9 maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg. De effecten verdwenen 1 maand na het staken van de behandeling.

Er werden geen foetale misvormingen waargenomen in onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling van ratten of konijnen. In een onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling bij drachtige konijnen werden effecten op de embryofoetale overleving vastgesteld bij de laagste geteste dosis met blootstellingen gelijk aan 0,14 maal de AUC van ongebonden abrocitinib bij mensen bij de MRHD van 200 mg. Bij de jongen werd een verhoogde incidentie waargenomen van niet-geossificeerde falangen en tarsi van de achterpoten en falangen van de voorpoten, waarbij effecten op de falangen van de voorpoten werden vastgesteld bij blootstellingen gelijk aan 0,14 maal de AUC van ongebonden abrocitinib bij mensen bij de MRHD van 200 mg.

In een onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling bij drachtige ratten werden, hoewel een verhoogde embryofoetale letaliteit werd vastgesteld, geen effecten waargenomen bij blootstellingen gelijk aan 10 maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg. Er werd een verhoogde incidentie vastgesteld van skeletvariaties van korte 13e ribben, verminderde ventrale processen, verdikte ribben en niet-geossificeerde metatarsi bij de foetussen, maar deze effecten werden niet waargenomen bij blootstellingen gelijk aan 2,3 maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg.

In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij drachtige ratten hadden moederdieren dystocie met langdurige worp en hadden nakomelingen een lager lichaamsgewicht en een lagere postnatale overleving. Er werd geen maternale toxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij moederdieren of nakomelingen bij blootstellingen gelijk aan 2,3 maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg.

Toediening van abrocitinib aan juveniele ratten (vergelijkbaar met mensen met een leeftijd van 3 maanden) leidde tot macroscopische en microscopische bevindingen in botten. Wanneer toediening aanving op dag 10 postnataal (bij blootstellingen $\geq 0,8$ maal de AUC bij mensen bij de MRHD van 200 mg) werden macroscopische bevindingen in botten vastgesteld (malrotatie en/of verminderd gebruik van voorpoten of achterpoten of klauwen, fracturen en/of afwijkingen van de femurkop). Alleen de microscopische bevinding botdystrofie (vergelijkbaar met de bevinding die werd waargenomen in algemene toxiciteitsonderzoeken met ratten met een duur van maximaal 1 maand) was volledig reversibel na het staken van de behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460i)
Calciumwaterstoffosfaat watervrij (E341ii)
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Macrogol (E1521)
Triacetine (E1518)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

50 mg filmomhulde tabletten

2 jaar.

100 mg en 200 mg filmomhulde tabletten

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten

Fles van hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) en sluiting van polypropyleen, met daarin 14 of 30 filmomhulde tabletten.

Blisterverpakking van polyvinylideenchloride (PVDC) met een afsluitende laag van aluminiumfolie, met daarin 7 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 14, 28 of 91 filmomhulde tabletten.

Cibinqo 100 mg filmomhulde tabletten

Fles van HDPE en sluiting van polypropyleen, met daarin 14 of 30 filmomhulde tabletten.

Blisterverpakking van PVDC met een afsluitende laag van aluminiumfolie, met daarin 7 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 14, 28 of 91 filmomhulde tabletten.

Cibinqo 200 mg filmomhulde tabletten

Fles van HDPE en sluiting van polypropyleen, met daarin 14 of 30 filmomhulde tabletten.

Blisterverpakking van PVDC met een afsluitende laag van aluminiumfolie, met daarin 7 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 14, 28 of 91 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat abrocitinib in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en het format van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemediën, distributiekanalen en andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om bewustwording te vergroten van de veiligheidsrisico's van het product, waaronder infecties (waaronder herpes zoster en ernstige en opportunistische infecties), trombotische voorvallen waaronder longembolie, maligniteit, belangrijke ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE, *major adverse cardiovascular events*), en embryofetale toxiciteit na blootstelling in de baarmoeder.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar abrocitinib op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die naar verwachting abrocitinib zullen voorschrijven, afleveren of gebruiken toegang hebben tot/voorzien worden van het volgende voorlichtingspakket:

Het voorlichtingsmateriaal voor de arts dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Bijsluiter
- Brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenkaart

De brochure voor de voorschrijver moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Tekst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dat zij patiënten moeten informeren over het belang van de patiëntenkaart.
- *Risico van infecties (waaronder herpes zoster en ernstige en opportunistische infecties)*
 - Beschrijving dat Cibinqo niet moet worden gebruikt bij patiënten met actieve ernstige systemische infecties.
 - Tekst over het risico van infecties tijdens behandeling met Cibinqo.
 - Details over hoe het risico op infecties kan worden verminderd met behulp van specifieke klinische onderzoeken (welke laboratoriumwaarden moeten worden bepaald voor de start met Cibinqo, screenen op tbc, screenen op hepatitis B en hepatitis C, patiënten gevaccineerd krijgen in overeenstemming met lokale richtlijnen, en tijdelijke onderbreking van Cibinqo als een infectie niet reageert op standaardbehandeling totdat de infectie is verdwenen).
 - Mededeling dat het gebruik van levende, verzwakte vaccins tijdens of onmiddellijk voorafgaand aan de behandeling dient te worden vermeden, samen met voorbeelden van levende, verzwakte vaccins.
- *Risico op trombotische voorvallen waaronder longembolie*
 - Tekst over het risico op trombotische voorvallen, waaronder longembolie, tijdens behandeling met Cibinqo.
 - Voorbeelden van de risicofactoren die een patiënt een grotere kans kunnen geven op trombotische voorvallen, waaronder longembolie, en bij wie voorzichtigheid geboden is bij gebruik van Cibinqo.
 - Tekst over de reactie als klinische kenmerken van trombotische voorvallen, waaronder longembolie, optreden, waaronder de noodzaak van staken van de behandeling met Cibinqo, directe evaluatie en gepaste behandeling van trombotische voorvallen, waaronder longembolie.
- *Potentieel risico van maligniteit*
 - Beschrijving dat maligniteiten, waaronder niet-melanome vormen van huidkanker, zijn waargenomen in onderzoeken met Cibinqo.
 - Details over hoe het potentiële risico met specifieke klinische maatregelen moet worden verlaagd (dat de risico's en baten van Cibinqo dienen te worden afgewogen vóór aanvang van de behandeling bij patiënten met een bekende maligniteit of wanneer voortzetting van de behandeling met Cibinqo wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen, en dat periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker).
- *MACE*
 - Tekst dat lipiden dienen te worden gecontroleerd vóór aanvang van de behandeling, na 4 weken behandeling, en daarna volgens klinische richtlijnen. Lipiden dienen te worden

gereguleerd volgens klinische richtlijnen.

- *Embryofoetale toxiciteit na blootstelling in de baarmoeder*
 - Beschrijving dat er geen of een beperkte hoeveelheid gegevens zijn over het gebruik van Cibinqo bij zwangere vrouwen.
 - Details over hoe het risico van blootstelling tijdens de zwangerschap moeten worden verlaagd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, gebaseerd op het volgende: Cibinqo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na het stoppen met orale toediening van Cibinqo, en het advies dat patiënten hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk moeten informeren als zij denken dat ze zwanger zijn of als zwangerschap is bevestigd.

Het informatiepakket voor patiënten dient het volgende te bevatten:

- Bijsluiter
- Patiëntenkaart

- **De patiëntenkaart** moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:
 - Contactgegevens van de voorschrijver van Cibinqo.
 - Tekst dat de patiënt de patiëntenkaart altijd bij zich moet hebben en deze moet tonen aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bij hun zorg zijn betrokken (d.w.z. anderen dan voorschrijvers van Cibinqo, medewerkers van spoedeisende hulp, etc.).
 - Beschrijving van verschijnselen/symptomen van infecties die de patiënt moet kennen, zodat hij/zij medische hulp kan inroepen van zijn/haar beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg:
 - tekst om patiënten en hun beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren over het risico van levende vaccins bij toediening onmiddellijk voorafgaand aan en tijdens behandeling met Cibinqo, met voorbeelden van levende vaccins.
 - Beschrijving van verschijnselen/symptomen van trombose waaronder longoedeem die de patiënt moet kennen, zodat hij/zij onmiddellijk medische hulp van zijn/haar beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg kan inroepen.
 - Beschrijving van gerichte risico's waarvan de patiënt zich bewust moet zijn en voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij hun zorg, waaronder:
 - de noodzaak van laboratoriumonderzoek, waaronder controle op hoog cholesterol.
 - een herinnering om anticonceptie te gebruiken, dat Cibinqo gecontra-indiceerd is tijdens zwangerschap, en dat patiënten hun beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten informeren als ze zwanger zijn geraakt tijdens behandeling met Cibinqo.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR 50 MG BLISTERVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten
abrocitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg abrocitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat (zie de bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Doos blisterverpakking
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
91 filmomhulde tabletten

Fles
14 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Niet breken, verbrijzelen of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Doos blisterverpakking

EU/1/21/1593/003 14 filmomhulde tabletten

EU/1/21/1593/004 28 filmomhulde tabletten

EU/1/21/1593/005 91 filmomhulde tabletten

Fles

EU/1/21/1593/001 14 filmomhulde tabletten

EU/1/21/1593/002 30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cibinqo 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN VOOR 50 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten
abrocitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR 100 MG BLISTERVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibinqo 100 mg filmomhulde tabletten
abrocitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg abrocitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat (zie de bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Doos blisterverpakking
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
91 filmomhulde tabletten

Fles
14 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Niet breken, verbrijzelen of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Doos blisterverpakking

EU/1/21/1593/008 14 filmomhulde tabletten

EU/1/21/1593/009 28 filmomhulde tabletten

EU/1/21/1593/010 91 filmomhulde tabletten

Fles

EU/1/21/1593/006 14 filmomhulde tabletten

EU/1/21/1593/007 30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cibinqo 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN VOOR 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibinqo 100 mg filmomhulde tabletten
abrocitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR 200 MG BLISTERVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibinqo 200 mg filmomhulde tabletten
abrocitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg abrocitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat (zie de bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Doos blisterverpakking
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
91 filmomhulde tabletten

Fles
14 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Niet breken, verbrijzelen of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Doos blisterverpakking
EU/1/21/1593/013 14 filmomhulde tabletten
EU/1/21/1593/014 28 filmomhulde tabletten
EU/1/21/1593/015 91 filmomhulde tabletten

Fles
EU/1/21/1593/011 14 filmomhulde tabletten
EU/1/21/1593/012 30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cibinqo 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN VOOR 200 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cibinqo 200 mg filmomhulde tabletten
abrocitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cibinqo 50 mg filmomhulde tabletten
Cibinqo 100 mg filmomhulde tabletten
Cibinqo 200 mg filmomhulde tabletten

abrocitinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als aanvulling op deze bijsluiter zal uw arts u een patiëntenkaart geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat waarvan u op de hoogte moet zijn. Houd deze patiëntenkaart bij u.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cibinqo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cibinqo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cibinqo bevat de werkzame stof abrocitinib. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die Janus-kinaseremmers worden genoemd en die helpen ontstekingen te verminderen. Het werkt door de activiteit van een bepaald enzym in het lichaam te verlagen. Dit enzym wordt 'Janus-kinase' genoemd en is betrokken bij ontsteking.

Cibinqo wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis, ook wel atopisch eczeem of constitutioneel eczeem genoemd. Door de activiteit van Janus-kinase-enzymen te verlagen, vermindert Cibinqo jeuk en ontsteking van de huid. Dit kan op zijn beurt slaapstoornissen en andere gevolgen van atopisch eczeem, zoals angst of depressie, verminderen en de algehele kwaliteit van leven verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie die nog niet over is, waaronder tuberculose.
- U heeft ernstige leverproblemen.

- U bent zwanger of u geeft borstvoeding (zie de rubriek over “zwangerschap, anticonceptie, borstvoeding en vruchtbaarheid”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt en tijdens de behandeling:

- als u een infectie heeft (wat blijkt uit verschijnselen zoals koorts, zweten of koude rillingen, spierpijn, hoesten of kortademigheid, bloed in uw slijm, gewichtsverlies, diarree of maagpijn, branderig gevoel bij het plassen of vaker plassen dan gewoonlijk, moe voelen) – het kan zijn dat uw lichaam door Cibinqo minder goed infecties kan bestrijden. Daardoor kan een bestaande infectie erger worden of kunt u een grotere kans hebben om een nieuwe infectie te krijgen.
- als u tuberculose heeft of u tuberculose heeft gehad, of u in nauw contact bent geweest met iemand met tuberculose. Uw arts zal u op tuberculose testen vóór het starten van de behandeling met Cibinqo. Het kan zijn dat hij/zij deze test tijdens de behandeling wil herhalen.
- als u ooit een herpesinfectie (gordelroos) heeft gehad, omdat dit door Cibinqo mogelijk kan terugkomen. Vertel het uw arts als u een pijnlijke huiduitslag met blaren krijgt, want dit kan een teken van gordelroos zijn.
- als u ooit hepatitis B of hepatitis C heeft gehad.
- als u onlangs gevaccineerd bent of u van plan bent u te laten vaccineren (immunisatie) – dit is omdat bepaalde vaccins (levende vaccins) niet worden aanbevolen tijdens het gebruik van Cibinqo.
- als u bloedpropjes (stolsels) heeft gehad in de aderen van uw benen (diepe veneuze trombose) of longen (longembolie). Vertel het uw arts als u last krijgt van een pijnlijk gezwollen been, pijn op de borst of kortademigheid, want dit kunnen tekenen zijn van bloedpropjes in de aderen.
- als u een verhoogd cholesterolgehalte in uw bloed heeft of andere medische aandoeningen waardoor u een grotere kans heeft om een hartziekte te krijgen – het is niet duidelijk of Cibinqo de kans op hartziekte verhoogt. Uw arts zal met u bespreken of behandeling met dit geneesmiddel geschikt is of dat er aanvullende tests moeten worden gedaan wanneer u dit geneesmiddel inneemt.
- als u kanker heeft of u een vorm van kanker heeft gehad – het is niet duidelijk of Cibinqo de kans op kanker verhoogt. Uw arts zal met u bespreken of behandeling met dit geneesmiddel geschikt is en of controles nodig zijn tijdens de behandeling.

Aanvullende controletests

Uw arts zal vóór en tijdens uw behandeling met Cibinqo bloedonderzoek laten uitvoeren en kan uw behandeling indien nodig aanpassen.

Kinderen

Dit geneesmiddel is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat de veiligheid en voordelen van Cibinqo nog niet volledig zijn vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cibinqo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker, voordat u Cibinqo inneemt, met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van:

- schimmelinfecties (zoals fluconazol), depressie (zoals fluoxetine of fluvoxamine), beroerte (zoals ticlopidine), omdat deze middelen de kans op bijwerkingen van Cibinqo kunnen verhogen.
- brandend maagzuur (zoals zuurremmers, famotidine of omeprazol), omdat deze middelen de hoeveelheid Cibinqo in uw bloed kunnen verminderen.
- depressie (zoals citalopram, clobazam of escitalopram), omdat Cibinqo de effecten van deze middelen kan versterken.
- neurofibromatose type I (zoals selumetinib), omdat Cibinqo de effecten van dit middel kan versterken.

- hartfalen (zoals digoxine) of beroerte (zoals dabigatran), omdat Cibinqo de effecten van deze middelen kan versterken.
- epileptische aanvallen (zoals S-mefenytoïne), omdat Cibinqo de effecten van dit middel kan versterken.
- beroerte (zoals clopidogrel), omdat Cibinqo de effecten van dit middel kan verminderen.
- astma, reumatoïde artritis of atopische dermatitis (zoals behandelingen met biologische antilichamen, geneesmiddelen die de afweerreactie van het lichaam regelen zoals ciclosporine, andere Janus-kinaseremmers zoals baricitinib, upadacitinib), omdat deze middelen de kans op bijwerkingen kunnen verhogen.

Uw arts kan u vertellen dat u Cibinqo niet mag gaan innemen of dat u moet stoppen met het innemen van Cibinqo als u bepaalde medicijnen inneemt voor de behandeling van:

- tuberculose (zoals rifampicine), aanvallen of toevallen (zoals fenytoïne), prostaatkanker (zoals apalutamide, enzalutamide) of hiv-infectie (zoals efavirenz), omdat deze middelen ervoor kunnen zorgen dat Cibinqo minder goed werkt.

Is een van de bovenstaande situaties op u van toepassing of twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Cibinqo inneemt.

Zwangerschap, anticonceptie, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie bij vrouwen

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens uw behandeling met Cibinqo en gedurende minimaal één maand na de laatste dosis van uw behandeling. Uw arts kan u advies geven over geschikte anticonceptiemethoden.

Zwangerschap

Gebruik Cibinqo niet als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden, omdat Cibinqo schade kan toebrengen aan de zich ontwikkelende baby. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt of als u denkt zwanger te zijn tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik Cibinqo niet in de periode dat u borstvoeding geeft, omdat het niet bekend is of dit middel in de moedermelk terechtkomt en de baby schade toebrengt. U moet samen met uw arts beslissen of u borstvoeding gaat geven of dit middel gaat gebruiken.

Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden, kunnen door Cibinqo tijdelijk minder vruchtbaar zijn. Dit effect verdwijnt weer na stopzetting van de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cibinqo heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Cibinqo bevat lactosemonohydraat en natrium

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Cibinqo is een tablet die via de mond moet worden ingenomen. Het kan samen met andere middelen tegen eczeem die u op de huid aanbrengt worden gebruikt, of het kan op zichzelf worden gebruikt.

De aanbevolen startdosering is eenmaal daags 200 mg. Sommige patiënten hebben een lagere startdosering nodig. Uw arts kan u eenmaal daags 100 mg geven als u ouder bent dan 65 jaar, of als u een bepaalde medische voorgeschiedenis of medische aandoening heeft. Als u matige tot ernstige nierproblemen heeft of als bepaalde andere middelen aan u zijn voorgeschreven kan de startdosering eenmaal daags 50 mg of eenmaal daags 100 mg zijn. U krijgt een startdosering gebaseerd op uw behoefte en medische voorgeschiedenis. Daarom moet u dit geneesmiddel altijd innemen precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

De maximale dagelijkse dosis is 200 mg.

Na aanvang van de behandeling kan uw arts de dosis aanpassen, gebaseerd op hoe goed het middel werkt en bijwerkingen die u eventueel krijgt. Als het middel goed werkt, kan de dosis worden verlaagd. De behandeling kan ook tijdelijk of blijvend worden stopgezet als bloedonderzoek laat zien dat u te weinig witte bloedcellen of bloedplaatjes heeft.

Als u Cibinqo 24 weken heeft ingenomen en er nog steeds geen verbetering is, kan uw arts beslissen om de behandeling blijvend te stoppen.

U moet uw tablet in zijn geheel met water doorslikken. U mag de tablet niet breken, verbrijzelen of kauwen voordat u hem doorslikt, omdat dit invloed kan hebben op hoeveel van het middel in uw lichaam komt.

U kunt de tablet met of zonder voedsel innemen. Als u zich misselijk voelt wanneer u dit middel inneemt, kan het helpen de tablet met voedsel in te nemen. Om u te helpen herinneren dat u uw middel moet innemen, is het advies dat u het elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan contact op met uw arts. U kunt een aantal bijwerkingen krijgen die zijn beschreven in rubriek 4.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis niet heeft ingenomen, neem deze dan in zodra u eraan denkt, behalve wanneer de tijd tot u uw volgende dosis moet innemen korter is dan 12 uur.
- Als de tijd tot u uw volgende dosis moet innemen korter is dan 12 uur, sla de overgeslagen dosis dan gewoon over en neem uw volgende dosis op het normale geplande tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet niet stoppen met het innemen van Cibinqo zonder dit met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Neem contact op met uw arts en roep onmiddellijk medische hulp in als u verschijnselen krijgt van:

- gordelroos (herpes zoster), een pijnlijke huiduitslag met blaren en koorts
- bloedpropjes in de longen, benen of het bekken, met klachten zoals een pijnlijk gezwollen been, pijn op de borst of kortademigheid

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- zich misselijk voelen (nausea)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- koortslip en andere soorten herpes simplex-infecties
- overgeven
- maagpijn
- hoofdpijn
- duizeligheid
- puistjes (acne)
- toename van een enzym dat creatinefosfokinase wordt genoemd. Dit kan worden aangetoond met bloedonderzoek

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- longontsteking (pneumonie)
- te weinig bloedplaatjes. Dit kan worden aangetoond met bloedonderzoek
- te weinig witte bloedcellen. Dit kan worden aangetoond met bloedonderzoek
- te veel vetten (cholesterol) in uw bloed. Dit kan worden aangetoond met bloedonderzoek (zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, de fles en het folie van de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is abrocitinib.
Elke tablet van 50 mg bevat 50 mg abrocitinib.
Elke tablet van 100 mg bevat 100 mg abrocitinib.
Elke tablet van 200 mg bevat 200 mg abrocitinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose (E460i), calciumwaterstoffosfaat watervrij (E341ii), natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat (E470b).
Filmomhulling: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, macrogol (E1521), triacetine (E1518), ijzeroxide rood (E172) (zie rubriek 2 ‘Cibinqo bevat lactose en natrium’).

Hoe ziet Cibinqo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cibinqo 50 mg tabletten zijn roze, ovale tabletten van ongeveer 11 mm lang en 5 mm breed, met aan één zijde de inscriptie “PFE” en aan de andere zijde “ABR 50”.

Cibinqo 100 mg tabletten zijn roze, ronde tabletten met een diameter van ongeveer 9 mm, met aan één zijde de inscriptie “PFE” en aan de andere zijde “ABR 100”.

Cibinqo 200 mg tabletten zijn roze, ovale tabletten van ongeveer 18 mm lang en 8 mm breed, met aan één zijde de inscriptie “PFE” en aan de andere zijde “ABR 200”.

De tabletten van 50 mg, 100 mg en 200 mg worden geleverd in blisterverpakkingen van polyvinylideenchloride (PVDC) met een afsluitende laag van aluminiumfolie of flessen van hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) met een sluiting van polypropyleen. Elke blisterverpakking bevat 14, 28 of 91 tabletten. Elke fles bevat 14 of 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.