

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cibinqo 50 mg comprimate filmate
Cibinqo 100 mg comprimate filmate
Cibinqo 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cibinqo 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abrocitinib 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 1,37 mg.

Cibinqo 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abrocitinib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 2,73 mg.

Cibinqo 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abrocitinib 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 5,46 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Cibinqo 50 mg comprimate filmate

Comprimat oval, de culoare roz, de aproximativ 11 mm lungime și 5 mm lățime, inscripționat cu „PFE” pe o parte și cu „ABR 50” pe cealaltă parte.

Cibinqo 100 mg comprimate filmate

Comprimat rotund, de culoare roz, de aproximativ 9 mm diametru, inscripționat cu „PFE” pe o parte și cu „ABR 100” pe cealaltă parte.

Cibinqo 200 mg comprimate filmate

Comprimat oval, de culoare roz, de aproximativ 18 mm lungime și 8 mm lățime, inscripționat cu „PFE” pe o parte și cu „ABR 200” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cibinqo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 200 mg, administrată o dată pe zi.

- O doză de inițiere de 100 mg administrată o dată pe zi, este recomandată la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani. Pentru alți pacienți care pot beneficia de administrarea unei doze de inițiere de 100 mg vezi pct. 4.4 și 4.8.
- În timpul tratamentului, doza poate fi scăzută sau crescută pe baza tolerabilității și eficienței. Pentru tratamentul de întreținere, trebuie luată în considerare cea mai scăzută doză eficientă. Doza zilnică maximă este de 200 mg.

Cibinqo poate fi administrat cu sau fără terapii topice medicamentoase pentru dermatita atopică.

Trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni.

Monitorizarea analizelor de laborator

Tabelul 1. Analize de laborator și ghid de monitorizare

Analize de laborator	Ghid de monitorizare	Acțiune
Hemoleucograma completă, inclusiv numărul de trombocite, numărul absolut de limfocite (NAL), numărul absolut de neutrofile (NAN) și hemoglobina (Hb)	Înainte de inițierea tratamentului, la 4 săptămâni după inițiere și ulterior conform monitorizării de rutină a pacientului.	Trombocite: Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă numărul de trombocite este $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		NAL: Tratamentul trebuie întrerupt temporar, dacă NAL este $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ și poate fi reluat odată ce NAL revine peste această valoare. Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă se confirmă.
		NAN: Tratamentul trebuie întrerupt temporar, dacă NAN este $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ și poate fi reluat odată ce NAN revine peste această valoare.
		Hb: Tratamentul trebuie întrerupt temporar, dacă Hb este $< 8 \text{ g/dl}$ și poate fi reluat odată ce Hb revine peste această valoare.
Parametri lipidici	Înainte de inițierea tratamentului, la 4 săptămâni după inițiere și ulterior	Pacienții trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările

	în funcție de riscul de boală cardiovasculară al pacientului și recomandările clinice pentru hiperlipidemie.	clinice pentru hiperlipidemie.
--	--	--------------------------------

Inițierea tratamentului

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu un număr de trombocite $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ sau care au o valoare a hemoglobinei $< 10 \text{ g/dl}$ (vezi pct. 4.4).

Întreruperea dozei

Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, sepsis sau o infecție oportunistă, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a dozei, până când infecția este controlată (vezi pct. 4.4).

Întreruperea dozei poate fi necesară pentru gestionarea modificărilor testelor de laborator, așa cum sunt descrise în Tabelul 1.

Doze omise

Dacă este omisă administrarea unei doze, pacienții trebuie sfătuiți să o administreze cât mai curând posibil, cu excepția situației în care sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, caz în care pacientul nu mai trebuie să ia doza omisă. Ulterior, tratamentul trebuie reluat la ora planificată obișnuită.

Interacțiuni

La pacienții cărora li se administrează inhibitori duali puternici ai CYP2C19 și inhibitori moderați ai CYP2C9, sau inhibitori puternici ai CYP2C19 în monoterapie (de exemplu, fluvoxamină, fluconazol, fluoxetină și ticlopidină), doza recomandată trebuie să fie redusă la jumătate, la 100 mg sau la 50 mg, administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandat tratamentul concomitent cu inductori moderați sau puternici ai enzimelor CYP2C19/CYP2C9 (de exemplu, rifampicină, apalutamidă, efavirenz, enzalutamidă, fenitoină) (vezi pct. 4.5).

La pacienții cărora li se administrează medicamente care reduc aciditatea gastrică (de exemplu, antiacide, inhibitori ai pompei de protoni și antagoniști ai receptorilor H_2), trebuie luată în considerare doza de 200 mg de abrocitinib, o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, adică cu rata estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) de, 60 până la $< 90 \text{ ml/minut}$.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e de, 30 până la $< 60 \text{ ml/minut}$), doza recomandată de abrocitinib trebuie redusă la jumătate, la 100 mg sau 50 mg, administrată o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e $< 30 \text{ ml/minut}$), doza de inițiere recomandată este de 50 mg administrată o dată pe zi. Doza maximă zilnică este de 100 mg (vezi pct. 5.2).

Abrocitinib nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau cu terapie de substituție renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Abrocitinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și peste, doza de inițiere recomandată este de 100 mg administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența Cibinco la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Cibinco a fost studiat la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani. Cu toate acestea, din cauza efectelor la nivel osos, observate la șobolanii tineri (cu o vârstă comparabilă cu cea a unui om în vârstă de 3 luni) (vezi secțiunea 5.3), sunt necesare date suplimentare pe termen lung, la adolescenții în creștere pentru a concluziona că beneficiile depășesc riscurile. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunile 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, cu sau fără alimente.

La pacienții care manifestă greață, administrarea comprimatelor împreună cu alimente poate ameliora greața.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, zdrobite sau mestecate, deoarece aceste metode nu au fost analizate în cadrul studiilor clinice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecții sistemice active grave, inclusiv tuberculoza (TBC) (vezi pct. 4.4).
- Insuficiența hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții grave

Au fost raportate infecții grave la pacienții cărora li se administrează abrocitinib. În studiile clinice, cele mai frecvente infecții grave au fost herpes simplex, herpes zoster și pneumonie (vezi pct. 4.8).

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu o infecție sistemică activă gravă (vezi pct. 4.3).

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea abrocitinib la pacienții:

- cu infecții cronice sau recurente
- care au fost expuși la TBC
- cu antecedente de infecții grave sau oportuniste
- care au locuit sau au călătorit în zone cu TBC endemică sau micoze endemice; sau
- cu afecțiuni de fond care îi pot predispuce la infecții.

Pacienții trebuie monitorizați atent în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de infecție, în timpul și după tratamentul cu abrocitinib. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului, trebuie să fie supus unei testări diagnostice prompte și complete și trebuie inițiat

tratamentul antimicrobian corespunzător. Pacientul trebuie monitorizat atent iar tratamentul trebuie întrerupt temporar, dacă pacientul nu răspunde la tratamentul standard.

Tuberculoza

În studiile clinice cu abrocitinib au fost observate cazuri cu tuberculoză. Pacienții trebuie evaluați pentru TBC înainte de inițierea tratamentului, iar pentru pacienții din zone înalt endemice pentru TBC, trebuie avut în vedere screeningul anual. Abrocitinib nu trebuie administrat pacienților cu TBC activă (vezi pct. 4.3). Pentru pacienții cu un nou diagnostic de TBC latentă sau cu TBC latentă netratată anterior, terapia preventivă pentru TBC latentă trebuie administrată înainte de inițierea tratamentului.

Reactivarea virală

În cadrul studiilor clinice a fost raportată reactivarea virală, inclusiv reactivarea virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster, herpes simplex) (vezi pct. 4.8). Rata infecțiilor cu herpes zoster a fost mai mare la pacienții care au fost tratați cu 200 mg, cu vârsta de 65 de ani și peste, cu un istoric medical de herpes zoster, cu un NAL $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmat înainte de eveniment și la pacienții cu dermatită atopică severă la momentul inițial (vezi pct. 4.8). Dacă un pacient dezvoltă herpes zoster, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului până când episodul se rezolvă.

Screeningul pentru hepatita virală, trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice, înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului. Pacienții care au prezent dovezi de infecție activă cu hepatita B sau hepatita C (test PCR pozitiv pentru hepatita C) au fost excluși din studiile clinice (vezi pct. 5.2). Pacienții care au avut rezultat negativ pentru antigenul de suprafață al virusului hepatitic B, rezultat pozitiv pentru antigenul de bază al virusului hepatitic B și rezultat pozitiv pentru anticorpi la antigenul de suprafață al virusului hepatitic B, au fost testați pentru ADN-ul viral hepatitic B (VHB). Pacienții care au avut ADN-ul VHB peste limita inferioară de cuantificare (LIQ) au fost excluși. Pacienții care au avut ADN-ul VHB negativ sau sub LIQ au putut iniția tratamentul; la acești pacienți s-a monitorizat ADN-ul VHB. Dacă ADN-ul VHB este detectat, trebuie consultat un specialist hepatolog.

Vaccinare

Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinare, la pacienții cărora li se administrează abrocitinib. Administrarea vaccinurilor, vii atenuate trebuie evitată în timpul sau imediat anterior tratamentului. Înainte de inițierea tratamentului cu acest medicament, se recomandă ca pacienții să aibă efectuate toate imunizările, inclusiv vaccinarea profilactică împotriva herpes zoster, în conformitate cu ghidurile curente de imunizare.

Evenimente trombotice inclusiv embolie pulmonară

La pacienții cărora li se administrează abrocitinib au fost raportate evenimente de tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) (vezi pct. 4.8). Abrocitinib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu risc crescut de TVP/EP. Factorii de risc care trebuie luați în considerare pentru stabilirea riscului pacientului pentru TVP/EP includ vârsta mai înaintată, obezitate, antecedente medicale de TVP/EP, tulburări protrombotice, administrarea de contraceptive hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală, pacienții supuși intervențiilor chirurgicale majore sau imobilizării prelungite. Dacă apar caracteristici clinice de TVP/EP, tratamentul trebuie întrerupt și pacienții trebuie evaluați prompt, urmând apoi un tratament corespunzător.

Afecțiuni maligne (inclusiv cancer de piele non-melanom)

În studiile clinice cu abrocitinib au fost observate afecțiuni maligne, inclusiv cancer de piele non-melanom (CPNM). Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua legătura potențială dintre expunerea la abrocitinib și dezvoltarea afecțiunilor maligne. Sunt în desfășurare evaluări privind profilul de siguranță pe termen lung.

Riscurile și beneficiile tratamentului cu abrocitinib trebuie avute în vedere înainte de inițiere, la pacienții cu o afecțiune malignă cunoscută, alta decât CPNM tratat cu succes sau un cancer cervical *in*

situ ori atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă. Se recomandă examinarea periodică a pielii, la pacienții care prezintă un risc crescut pentru cancer de piele.

Modificări hematologice

NAL confirmat $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ și numărul de trombocite $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ au fost observate la mai puțin de 0,5% dintre pacienții incluși în studiile clinice (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu abrocitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu un număr de trombocite $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, un NAL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un NAN $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ sau care au o valoare a hemoglobinei $< 10 \text{ g/dl}$ (vezi pct. 4.2).

Hemoleucograma completă trebuie efectuată la 4 săptămâni după inițierea tratamentului și ulterior, conform monitorizării de rutină a pacientului (vezi Tabelul 1).

Lipide

Au fost raportate creșteri dependente de doză ale parametrilor lipidelor sangvine, la pacienții tratați cu abrocitinib comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8). Parametri lipidici trebuie evaluați la aproximativ 4 săptămâni după inițierea tratamentului și ulterior în funcție de riscul de boală cardiovasculară al pacientului (vezi Tabelul 1). Efectul acestor creșteri ale parametrilor lipidici asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu a fost stabilit. Pacienții cu valori modificate ale parametrilor lipidici trebuie monitorizați în continuare și tratați în conformitate cu recomandările clinice, datorită riscului cardiovascular cunoscut asociat cu hiperlipidemia. La pacienții cu o pondere crescută a factorilor de risc cardiovascular, trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile tratamentului cu abrocitinib, comparativ cu cele ale altor tratamente disponibile pentru dermatita atopică. Dacă tratamentul cu abrocitinib este inițiat, trebuie implementate măsuri pentru a gestiona concentrațiile plasmatice ale lipidelor, în conformitate cu recomandările clinice.

Vârșnici

Profilul de siguranță observat la pacienții vârstnici a fost similar cu cel observat în populația de pacienți adulți, cu următoarele excepții: o proporție mai mare de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste au întrerupt participarea în studiile clinice și au avut probabilitate mai mare de a prezenta reacții adverse grave, comparativ cu pacienții mai tineri; pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste au avut o probabilitate mai mare de apariție a valorilor scăzute ale trombocitelor și ale NAL; rata de incidență pentru herpes zoster la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste a fost mai mare decât la pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8). Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.

Afecțiuni sau medicamente imunosupresoare

Pacienții cu tulburări de imunodeficiență sau care aveau o rudă de gradul întâi cu imunodeficiență ereditară, au fost excluși din studiile clinice, și nu sunt disponibile informații despre acești pacienți.

Nu a fost studiată utilizarea în asociere cu imunomodulatoare biologice, imunosupresori puternici cum sunt ciclosporina sau alți inhibitori ai kinazei Janus (JAK). Nu este recomandată administrarea concomitentă a acestora cu abrocitinib, deoarece nu poate fi exclus un risc de imunosupresie suplimentar.

Excipienți

Lactoză monohidrat

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a influența farmacocinetica abrocitinib

Abrocitinib este metabolizat predominant de enzimele CYP2C19 și CYP2C9, și într-o măsură mai mică de enzimele CYP3A4 și CYP2B6, iar metaboliții săi activi sunt excretați renal și sunt substraturi ale transportorului anionic organic 3 (OAT3). Prin urmare, expunerea la abrocitinib și/sau la metaboliții săi activi poate fi afectată de medicamentele care inhibă sau induc aceste enzime și acest transportor. Ajustarea dozelor, după cum este corespunzător, este prezentată la pct. 4.2.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP2C19/CYP2C9

Atunci când abrocitinib 100 mg a fost administrat concomitent cu fluvoxamină (un inhibitor puternic al CYP2C19 și moderat al CYP3A) sau fluconazol (un inhibitor puternic al CYP2C19 și moderat al CYP2C9 și CYP3A), gradul de expunere la fracția activă de abrocitinib (vezi pct. 5.2) a crescut cu 91% și respectiv 155%, comparativ cu administrarea în monoterapie (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP2C19/CYP2C9

Administrarea de abrocitinib 200 mg, după multiple doze cu rifampicină, un inductor puternic al enzimelor CYP, a condus la reducerea gradului de expunere la fracția activă de abrocitinib cu aproximativ 56% (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai OAT3

Atunci când abrocitinib 200 mg a fost administrat concomitent cu probenecid, un inhibitor al OAT3, gradul de expunere la fracția activă de abrocitinib a crescut cu aproximativ 66%. Acest fapt nu este semnificativ clinic, și nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă cu medicamente care determină creșterea pH-ului gastric

Când abrocitinib 200 mg a fost administrat concomitent cu famotidină 40 mg, un antagonist al receptorului H₂, fracția activă de abrocitinib a scăzut cu aproximativ 35%. Nu a fost studiat efectul creșterii pH-ului gastric cu antiacide sau inhibitori de pompă de protoni (omeprazol) asupra farmacocineticii abrocitinib, dar poate fi similar cu cel observat la famotidină. Doza zilnică mai mare, respectiv de 200 mg/zi, trebuie luată în considerare pentru pacienții tratați concomitent cu produse care cresc pH-ul gastric, deoarece acestea pot reduce eficiența abrocitinibului.

Potențialul abrocitinib de a influența farmacocinetica altor medicamente

Nu au fost observate efecte semnificative clinic ale abrocitinib, în studiile de interacțiune cu contraceptivele orale (de exemplu, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib este un inhibitor al glicoproteinei P (P-gp). Administrarea concomitentă de dabigatran etexilat (un substrat al P-gp), cu o doză unică de abrocitinib 200 mg a determinat creșterea ASC_{inf} și C_{max} ale dabigatran cu aproximativ 53% și respectiv 40%, comparativ cu administrarea în monoterapie. Trebuie manifestată prudență în cazul administrării concomitente de abrocitinib cu dabigatran. Efectul abrocitinib asupra farmacocineticii altor substraturi ale P-gp nu a fost evaluat. Trebuie manifestată prudență deoarece nivelurile substraturilor P-gp cu un indice terapeutic îngust, cum este digoxin, pot crește.

In vitro, abrocitinib este un inhibitor al enzimei CYP2C19. Administrarea concomitentă de abrocitinib 200 mg o dată pe zi cu o doză unică de omeprazol 10 mg, a determinat creșterea ASC_{inf} și C_{max} ale omeprazol cu aproximativ 189% și respectiv 134%, indicând faptul că abrocitinib este un inhibitor moderat al enzimei CYP2C19. Sunt necesare măsuri de precauție atunci când se utilizează abrocitinib concomitent cu medicamente ce au indice terapeutic îngust și care sunt metabolizate predominant de enzima CYP2C19 (de exemplu, S-mefenitoină și clopidogrel). Poate fi necesară ajustarea dozei pentru

alte medicamente metabolizate predominant de enzima CYP2C19, în conformitate cu informațiile lor de prescriere (de exemplu, citalopram, clobazam, escitalopram și selumetinib).

Administrarea concomitentă de abrocitinib 200 mg o dată pe zi cu o doză unică de cafeină 100 mg, a determinat creșterea ASC_{inf} a cafeinei cu 40% și fără efect asupra C_{max} , indicând faptul că abrocitinib este un inhibitor slab al enzimei CYP1A2. Nu se poate face o recomandare generală privind ajustarea dozei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 1 lună după ultima doză de Cibiņo. Trebuie încurajată planificarea și prevenirea sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă.

Sarcina

Nu sunt disponibile sau există date limitate privind utilizarea abrocitinib la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere. S-a demonstrat că abrocitinib determină mortalitate embrio-fetală la femelele gestante de șobolan și iepure, modificări scheletice fetale la femelele gestante de șobolan și iepure și că afectează nașterea și dezvoltarea peri/postnatală la șobolan (vezi pct. 5.3). Cibiņo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu există date cu privire la prezența abrocitinib în laptele uman, la efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra lactației. Abrocitinib a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari și Cibiņo este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Pe baza constatărilor făcute la șobolan, administrarea orală de Cibiņo poate duce la scăderea temporară a fertilității la femelele aflate la vârsta fertilă. Efectele asupra fertilității la femelele de șobolan au fost reversibile la 1 lună după oprirea administrării orale de abrocitinib (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cibiņo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt greață (15,1%), cefalee (7,9%), acnee (4,8%), herpes simplex (4,2%), creșterea creatin fosfokinazei sangvine (3,8%), vărsături (3,5%), amețeală (3,4%) și durere în etajul abdominal superior (2,2%). Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt infecțiile (0,3%) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În total, 3582 de pacienți au fost tratați cu abrocitinib în programul de studii clinice pentru dermatita atopică. Dintre aceștia, 2784 (reprezentând 3006 pacient-ani de expunere) au fost tratați cu un regim de dozare consecvent, fie cu abrocitinib 100 mg (1023 de pacienți), fie cu 200 mg (1761 de pacienți).

Au fost 1451 de pacienți cu o expunere la tratament pe o perioadă de cel puțin 48 de săptămâni. Au fost integrate datele din cinci studii controlate cu placebo (703 pacienți în tratament cu 100 mg administrat o dată pe zi, 684 pacienți cu 200 mg administrat o dată pe zi și 438 pacienți cu placebo), pentru a evalua profilul de siguranță al abrocitinib în comparație cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni.

În Tabelul 2 sunt enumerate reacțiile adverse observate în studiile clinice pentru dermatita atopică prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență, utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Herpes simplex ^a Herpes zoster ^b	Pneumonie
Tulburări hematologice și limfatic			Trombocitopenie Limfopenie
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemie ^c
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeală	
Tulburări vasculare			Evenimente trombotice, inclusiv embolie pulmonară ^d
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături Durere în etajul abdominal superior	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	
Investigații diagnostice		Creșterea creatin fosfokinazei > 5 × LSN ^e	

a. Herpes simplex include herpes oral, herpes simplex oftalmic, herpes genital și dermatită herpetică.

b. Herpes zoster include herpes zoster oftalmic.

c. Hiperlipidemie include dislipidemie și hipercolesterolemie.

d. Evenimente trombotice includ tromboza venoasă profundă.

e. Include modificări detectate în timpul monitorizărilor de laborator (vezi textul de mai jos).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

În studiile controlate cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, infecțiile au fost raportate la 27,4% dintre pacienții tratați cu placebo și la 34,9% și 34,8% dintre pacienții tratați cu abrocitinib 100 mg și respectiv cu 200 mg. Majoritatea infecțiilor au fost ușoare sau moderate. Procentul de pacienți care au raportat infecții ca reacții adverse în grupurile de tratament cu 200 mg și cu 100 mg comparativ cu placebo, au fost: herpes simplex (4,2% și 2,8% față de 1,4%), herpes zoster (1,2% și 0,6% față de 0%), pneumonie (0,1% și 0,1% față de 0%). Herpes simplex a fost mai frecvent la pacienții cu antecedente de herpes simplex sau de eczemă herpetică. Majoritatea evenimentelor de herpes zoster au implicat un singur dermatom și nu au fost grave. Majoritatea infecțiilor oportuniste au fost cazuri de herpes zoster (0,61 la 100 pacient-ani în grupul cu abrocitinib 100 mg și 1,23 la 100 pacient-ani în grupul cu abrocitinib 200 mg), cele mai multe dintre acestea nefiind infecții cutanate multidermatomale grave. În grupul total de pacienți tratați în cadrul studiilor clinice cu un regim de dozare consecvent cu abrocitinib, fie de 100 mg, fie de 200 mg, incluzând și studiul de extensie pe termen lung, rata de incidență pentru herpes zoster la pacienții tratați cu abrocitinib 200 mg (4,83 la 100 pacient-ani) a fost mai mare față de pacienții tratați cu abrocitinib 100 mg (2,39 la

100 pacient-ani). Ratele de incidență pentru herpes zoster au fost, de asemenea, mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (RR 3,68), la pacienții cu un istoric medical de herpes zoster (RR 3,61), la pacienții cu dermatită atopică severă la momentul inițial (RR 1,28) și la cei cu un NAL confirmat $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ înainte de evenimentul cu herpes zoster (RR 1,84) (vezi pct. 4.4).

În studiile controlate cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, rata infecțiilor grave a fost de 1,81 la 100 pacient-ani în grupul de pacienți tratați cu placebo, 3,32 la 100 pacient-ani în grupul de pacienți tratați cu doza de 100 mg, și 1,12 la 100 pacient-ani în grupul de pacienți tratați cu doza de 200 mg. În grupul total de pacienți tratați în studiile clinice cu un regim de dozare consecvent cu abrocitinib, fie de 100 mg, fie de 200 mg, incluzând și din studiul de extensie pe termen lung, rata infecțiilor grave a fost de 2,43 la 100 pacient-ani în grupul tratat cu 100 mg și de 2,46 la 100 pacient-ani în grupul tratat cu 200 mg. Infecțiile grave raportate cel mai frecvent au fost herpes simplex, herpes zoster și pneumonie (vezi pct. 4.4).

Evenimente trombotice, inclusiv embolie pulmonară

În grupul total de pacienți tratați în studiile clinice cu un regim de dozare consecvent cu abrocitinib, fie de 100 mg, fie de 200 mg, incluzând și studiul de extensie pe termen lung, rata pentru EP a fost de 0,17 la 100 pacient-ani pentru 200 mg și de 0,08 la 100 pacient-ani pentru 100 mg. Rata pentru TVP a fost de 0,11 la 100 pacient-ani în grupul tratat cu 200 mg și de 0 la 100 pacient-ani în grupul tratat cu 100 mg (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie

În studiile controlate cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, tratamentul a fost asociat cu o scădere a numărului trombocitelor, legată de doză. Efectul maxim asupra trombocitelor a fost observat în interval de 4 săptămâni, după care numărul de trombocite a revenit spre nivelul de la momentul inițial, deși tratamentul a fost continuat. Au fost raportate valori confirmate ale numărului de trombocite de $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ la 0,1% dintre pacienții expuși la 200 mg și la 0 pacienți tratați cu 100 mg sau cu placebo. În grupul total de pacienți tratați în studiile clinice cu un regim de dozare consecvent cu abrocitinib, fie de 100 mg, fie de 200 mg, incluzând și studiul de extensie pe termen lung, rata valorilor confirmate $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ale numărului de trombocite a fost de 0,17 la 100 pacient-ani în grupul tratat cu 200 mg și de 0 la 100 pacient-ani în grupul tratat cu 100 mg, majoritatea având loc în Săptămâna 4. Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, au avut o rată mai mare a valorii numărului de trombocite $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vezi pct. 4.4).

Limfopenie

În studiile controlate cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, valori confirmate ale NAL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ au fost observate la 0,3% dintre pacienții tratați cu 200 mg și la 0% dintre pacienții tratați cu 100 mg sau cu placebo. Ambele cazuri au apărut în primele 4 săptămâni de expunere. În grupul total de pacienți tratați în studiile clinice cu un regim de dozare consecvent cu abrocitinib, fie de 100 mg, fie de 200 mg, incluzând și studiul de extensie pe termen lung, rata valorilor confirmate ale ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ a fost de 0,56 la 100 pacient-ani pentru 200 mg și de 0 la 100 pacient-ani pentru 100 mg, rata cea mai mare fiind observată la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale lipidelor

În studiile controlate cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, a fost observată creșterea dependentă de doză a nivelului de colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL-c), a colesterolului total și a colesterolului de tip lipoproteină cu densitate mare (HDL-c) față de placebo în Săptămâna 4, valori care au rămas crescute până la vizita finală din perioada de tratament. Nu a existat o modificare semnificativă a raportului LDL/HDL la pacienții tratați cu abrocitinib față de pacienții tratați cu placebo. Evenimentele legate de hiperlipidemie au avut loc la 0,4% dintre pacienții expuși la abrocitinib 100 mg, la 0,6% dintre pacienții expuși la 200 mg și la 0% dintre pacienții expuși la placebo (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale creatin fosfokinezei (CPK)

În studiile controlate cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, creșteri semnificative ale valorilor CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) au avut loc la 1,8% dintre pacienții tratați cu placebo, la 1,8% dintre

pacienții tratați cu 100 mg și respectiv la 3,8% dintre pacienții tratați cu abrocitinib 200 mg. Majoritatea creșterilor au fost tranzitorii și niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului.

Greață

În studiile controlate cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, greața a fost raportată la 1,8% dintre pacienții tratați cu placebo și la 6,3% și 15,1% dintre pacienții tratați cu abrocitinib 100 mg și respectiv 200 mg. Întreruperea tratamentului din cauza greții a avut loc la 0,4% dintre pacienții tratați cu abrocitinib. Dintre pacienții care au raportat greață, 63,5% dintre pacienți au avut debutul stării de greață în prima săptămână de tratament. Durata medie a stării de greață a fost de 15 de zile. Majoritatea cazurilor au fost ușoare până la moderate ca severitate.

Populația pediatrică

În total 635 de pacienți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani) au fost tratați cu abrocitinib în studiile clinice pentru dermatita atopică, reprezentând 851,5 pacient-ani de expunere. Profilul de siguranță observat la adolescenți în studiile clinice pentru dermatita atopică a fost similar cu cel observat în populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cibinqo a fost administrat în studiile clinice până la o doză orală unică de 800 mg și 400 mg zilnic timp de 28 de zile. Reacțiile adverse au fost comparabile cu cele observate la doze mai scăzute și nu au fost identificate toxicități specifice. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semne și simptome de reacții adverse (vezi pct. 4.8). Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu acest medicament.

Datele de farmacocinetică până la și incluzând o doză orală unică de 800 mg la voluntarii adulți tineri au indicat faptul că mai mult de 90% din doza administrată este de așteptat să fie eliminată în interval de 48 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente de uz dermatologic, medicamente pentru dermatită, altele decât corticosteroizi; codul ATC: D11AH08

Mecanism de acțiune

Abrocitinib este un inhibitor al Janus kinazei (JAK)1. JAK sunt enzime intracelulare care transmit semnale ce provin din interacțiunile citokinelor sau ale factorului de creștere cu receptorii de la nivelul membranei celulare, pentru a influența procesele celulare de hematopoieză și funcția celulelor imune. JAK fosforilează și activează transductorii semnalului și activatorii transcripției (STAT), care modulează activitatea intracelulară, inclusiv expresia genică. Inhibarea JAK1 modulează căile de semnalizare prin prevenirea fosforilării și activării STAT.

În testele biochimice, abrocitinib are selectivitate pentru JAK1 față de celelalte 3 izoforme ale JAK, JAK2 (de 28 de ori), JAK3 (> 340 ori) și tirozin kinaza 2 (TYK2, de 43 de ori). În mediul celular, abrocitinib inhibă preferențial fosforilarea STAT indusă de citokine care semnalizează prin intermediul perechilor care implică JAK1, și ocolește semnalizarea prin perechile JAK2/JAK2 sau

JAK2/TYK2. Relevanța inhibării enzimatice selective a enzimelor JAK specifice asupra efectelor clinice nu este cunoscută în prezent.

Efecte farmacodinamice

Biomarkeri clinici

Tratamentul cu abrocitinib a fost asociat cu o reducere dependentă de doză a biomarkerilor serici ai inflamației din dermatita atopică [interleukina-31 (IL-31), interleukina-22 (IL-22), numărul de eozinofile și chemokina activată și controlată de timus (TARC)], ai semnalizării JAK1 [numărul de celule natural killer (NK) și proteina 10 indusă de interferonul gama (IP-10)] sau ambele [proteina C-reactivă înalt sensibilă (hsCRP)]. Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Media numărului absolut de limfocite a crescut la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu abrocitinib și a revenit la nivelul de la momentul inițial până în Luna 9 de tratament. Majoritatea pacienților au menținut o valoare a NAL în intervalul de referință. Tratamentul cu abrocitinib a fost asociat cu o creștere dependentă de doză a numărului de celule B și o scădere dependentă de doză a numărului de celule NK. Semnificația clinică a acestor modificări ale numărului de celule B și NK nu este cunoscută.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul abrocitinib asupra intervalului QTc a fost analizat, într-un studiu riguros, controlat pozitiv cu placebo asupra intervalului QT, la subiecți cărora li s-a administrat o singură doză supraterapeutică de abrocitinib de 600 mg. A fost observat un efect de prelungire a intervalului QTc dependent de concentrație; media (interval de încredere 90%) pentru creșterea intervalului QTc a fost 6,0 (4,52, 7,49) msec, indicând lipsa unui efect relevant clinic al abrocitinib asupra intervalului QTc la doza testată.

Eficiența și siguranță clinică

Eficiența și profilul de siguranță al abrocitinib administrat în monoterapie și în asociere cu terapia medicamentoasă de fond cu administrare topică, pe o durată de 12 – 16 săptămâni, au fost evaluate în 3 studii de autorizare, de fază 3, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (MONO-1, MONO-2 și COMPARE) ce au inclus 1616 pacienți. În plus, eficiența și profilul de siguranță al abrocitinib administrat în monoterapie pe o durată de 52 de săptămâni (cu opțiunea tratamentului de salvare la pacienții cu pusee evolutive de boală) a fost evaluată într-un studiu de inducție de fază 3 și de întrerupere randomizată, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (REGIMEN), ce a inclus 1233 de pacienți. Pacienții incluși în aceste 4 studii au avut vârsta de 12 ani și peste și dermatită atopică, formă moderată la severă, inclusiv, așa cum a fost definită de scorul de Evaluare Globală efectuată de Investigator (IGA) ≥ 3 , de scorul Indicelui de severitate și extindere a eczemei (EASI) ≥ 16 , afectare a $\geq 10\%$ din suprafața corporală (body surface area, BSA) și Scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului (PP-NRS) ≥ 4 , la momentul inițial înainte de randomizare. Pacienții care au avut un răspuns anterior inadecvat la sau pentru care tratamentele topice nu puteau fi recomandate din punct de vedere medical, ori care primiseră tratamente sistemice, au fost eligibili pentru includere. Toți pacienții care au încheiat studiile inițiale au fost eligibili să fie înrolați în studiul de extensie pe termen lung EXTEND.

Caracteristici la momentul inițial

În studiile controlate cu placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) și în studiul de inducție în regim deschis și de întrerupere randomizată (REGIMEN), în cadrul tuturor grupurilor de tratament, 41,4% până la 51,1% dintre pacienți au fost de sex feminin, 59,3% până la 77,8% dintre pacienți au fost de rasă albă, 15,0% până la 33,0% dintre pacienți au fost asiatici și 4,1% până la 8,3% au fost de rasă neagră, iar vârsta medie a fost de 32,1 până la 37,7 ani. În total, 134 de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste au fost înrolați în aceste studii. În aceste studii, 32,2% până la 40,8% dintre pacienți au avut un IGA de 4 (dermatită atopică severă) la momentul inițial, și 41,4% până la 59,5% dintre pacienți primiseră anterior tratament sistemic pentru dermatită atopică. Scorul EASI mediu la momentul inițial

a variat de la 28,5 până la 30,9, PP-NRS la momentul inițial a variat de la 7,0 la 7,3 și indicele dermatologic de calitate a vieții (DLQI) la momentul inițial a variat de la 14,4 până la 16,0.

Răspuns clinic

Studiile cu tratament administrat în monoterapie pe o perioadă de 12 săptămâni (MONO-1, MONO-2) și în asociere pe o perioadă de 16 săptămâni (COMPARE)

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu abrocitinib 100 mg sau cu 200 mg administrat o dată pe zi, a atins ambele criterii finale primare IGA 0 sau 1 și/sau EASI-75, comparativ cu placebo în Săptămâna 12 sau Săptămâna 16 (vezi Tabelul 3 și Tabelul 4).

O proporție semnificativ mai mare de pacienți, tratați cu abrocitinib 100 mg sau cu 200 mg administrat o dată pe zi, a obținut ameliorare de cel puțin 4 puncte conform PP-NRS, comparativ cu placebo. Această îmbunătățire a fost observată încă din Săptămâna 2 și s-a menținut până în Săptămâna 12 (Figura 1).

În studiul COMPARE, a fost demonstrată superioritatea abrocitinib 200 mg comparativ cu dupilumab în Săptămâna 2, în ceea ce privește proporția de pacienți care a atins ameliorare de cel puțin 4 puncte conform PP-NRS, cu răspunsuri semnificativ mai mari asupra mâncărimei, observate încă din Ziua 4 după prima doză.

Efectele tratamentului în subgrupurile de tratament (de exemplu, greutate, vârstă, sex, rasă și tratament imunosupresiv sistemic anterior) din studiile MONO-1, MONO-2 și COMPARE au fost concordante cu rezultatele observate în populația totală de pacienți inclusă în studii.

Tabelul 3. Rezultatele privind eficiența abrocitinib administrat în monoterapie, în Săptămâna 12

	MONO-1 ^d			MONO-2 ^d		
	Săptămâna 12			Săptămâna 12		
	Abrocitinib în monoterapie		PBO N=77	Abrocitinib în monoterapie		PBO N=78
	200 mg o dată pe zi N=154	100 mg o dată pe zi N=156		200 mg o dată pe zi N=155	100 mg o dată pe zi N=158	
	% pacienți cu răspuns (ÎI 95%)					
IGA 0 sau 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-NRS 4 ^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)

Abrevieri: ÎI= interval de încredere; EASI= Indice de severitate și extindere a eczemei; IGA= Evaluare Globală efectuată de Investigator; N= număr de pacienți randomizați; PBO= placebo; PP-NRS= scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului; QD= o dată pe zi.

- Pacienții cu răspuns IGA au fost pacienții cu scor IGA curat (0) sau aproape curat (1) (pe o scală cu 5 puncte) și o reducere față de momentul inițial de ≥ 2 puncte.
- Pacienții cu răspuns EASI-75 au fost pacienții cu ameliorare $\geq 75\%$ conform EASI față de momentul inițial.
- Pacienții cu răspuns PP-NRS4 au fost pacienții cu ameliorare ≥ 4 puncte conform PP-NRS față de momentul inițial.
- Abrocitinib administrat în monoterapie.
- Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficiența abrocitinib administrat în asociere cu terapia topică, în Săptămâna 12 și Săptămâna 16

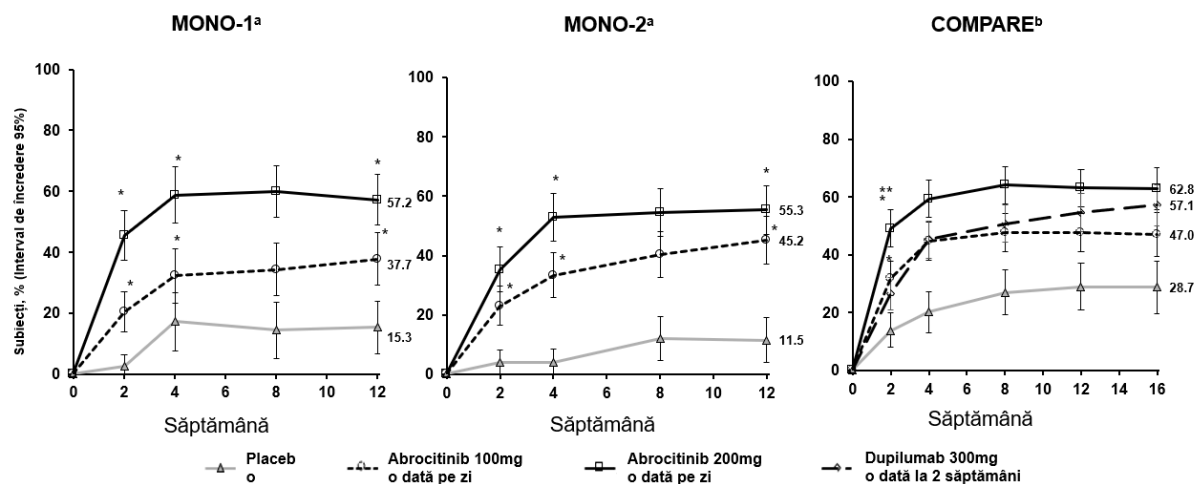
	COMPARE ^d							
	Săptămâna 12				Săptămâna 16			
	Abrocitinib + topice		PBO + topice N=131	DUP + topice N=243	Abrocitinib + topice		PBO + topice N=131	DUP + topice N=243
200 mg o dată pe zi N=226	100 mg o dată pe zi N=238	200 mg o dată pe zi N=226			100 mg o dată pe zi N=238			
	% pacienți cu răspuns (II 95%)							
IGA 0 sau 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-NRS 4 ^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)

Abrevieri: II= interval de încredere; DUP= Dupilumab; EASI= Indice de severitate și extindere a eczemei; IGA= Evaluare Globală efectuată de Investigator; N= număr de pacienți randomizați; PBO= placebo; PP-NRS= scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului; QD= o dată pe zi.

- Pacienții cu răspuns IGA au fost pacienții cu scor IGA curat (0) sau aproape curat (1) (pe o scală cu 5 puncte) și o reducere față de momentul inițial de ≥ 2 puncte.
- Pacienții cu răspuns EASI-75 au fost pacienții cu ameliorare $\geq 75\%$ conform EASI față de momentul inițial.
- Pacienții cu răspuns PP-NRS4 au fost pacienții cu ameliorare ≥ 4 puncte conform PP-NRS față de momentul inițial.
- Abrocitinib administrat în asociere cu terapia topică.
- Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.

Proporția de pacienți care au atins PP-NRS4 în timp, în studiile MONO-1, MONO-2 și COMPARE este prezentată în Figura 1.

Figura 1. Proporția de pacienți care au atins PP-NRS4 în timp, în studiile MONO-1, MONO-2 și COMPARE



Abrevieri: PP-NRS= scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului, QD= o dată pe zi, Q2W = o dată la 2 săptămâni

Pacienții cu răspuns PP-NRS4 au fost pacienții cu îmbunătățire ≥ 4 puncte conform PP-NRS față de momentul inițial.

- Abrocitinib administrat în monoterapie.
 - Abrocitinib administrat în asociere cu terapia topică medicamentoasă.
- * Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.
 ** Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.

Rezultate privind starea de sănătate

În ambele studii cu tratament administrat în monoterapie (MONO-1 și MONO-2) și în studiul cu tratament administrat în asociere (COMPARE), abrocitinib a ameliorat semnificativ, la 12 săptămâni, rezultatele raportate de pacient, incluzând pruritul, somnul (SCORAD Sleep VAS), simptomele DA

(POEM), calitatea vieții (DLQI) și simptomele de anxietate și depresie (HADS) care nu au fost corectate pentru multiplicitate, comparativ cu placebo (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5. Rezultatele raportate de pacient pentru abrocitinib administrat în monoterapie și în asociere cu terapia topică, în Săptămâna 12

	Monoterapie						Tratamentul asociat		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg o dată pe zi	100 mg o dată pe zi	PBO	200 mg o dată pe zi	100 mg o dată pe zi	PBO	200 mg o dată pe zi + topice	100 mg o dată pe zi + topice	PBO + topice
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, modificare față de momentul inițial (ÎI 95%)	-3,7* (-4,2, -3,3)	-2,9* (-3,4, -2,5)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-3,8* (-4,2, -3,4)	-3,0* (-3,4, -2,6)	-2,1 (-2,7, -1,5)	-4,6* (-4,9, -4,3)	-3,7* (-4,0, -3,4)	-2,4 (-2,8, -2,0)
DLQI ≥ 4 puncte ameliorare, % pacienți cu răspuns	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, modificarea față de momentul inițial (ÎI 95%)	-10,6* (-11,8, -9,4)	-6,8* (-8,0, -5,6)	-3,7 (-5,5, -1,9)	-11,0* (-12,1, -9,8)	-8,7* (-9,9, -7,5)	-3,6 (-5,3, -1,9)	-12,6* (-13,6, -11,7)	-9,6* (-10,5, -8,6)	-5,1 (-6,3, -3,9)
HADS Anxietate, modificarea față de momentul inițial (ÎI 95%)	-2,1* (-2,5, -1,6)	-1,6 (-2,0, -1,1)	-1,0 (-1,7, -0,4)	-1,7* (-2,2, -1,2)	-1,6* (-2,1, -1,1)	-0,6 (-1,3, 0,2)	-1,6* (-2,0, -1,2)	-1,2* (-1,5, -0,8)	-0,4 (-0,9, 0,1)
HADS Depresie, modificarea față de momentul inițial (ÎI 95%)	-1,8* (-2,2, -1,4)	-1,4* (-1,8, -0,9)	-0,2 (-0,8, 0,4)	-1,4* (-1,8, -1,0)	-1,0* (-1,5, -0,6)	0,3 (-0,3, 0,9)	-1,6* (-1,9, -1,2)	-1,3* (-1,6, -0,9)	-0,3 (-0,7, 0,2)

ÎI= interval de încredere; DLQI= indicele dermatologic de calitate a vieții; HADS= scala de anxietate și depresie; N= număr de pacienți randomizați; PBO= placebo; POEM= evaluarea orientată pe pacient a eczemei; QD= o dată pe zi;

SCORAD=SCOR pentru DA; VAS= scala analogică vizuală.

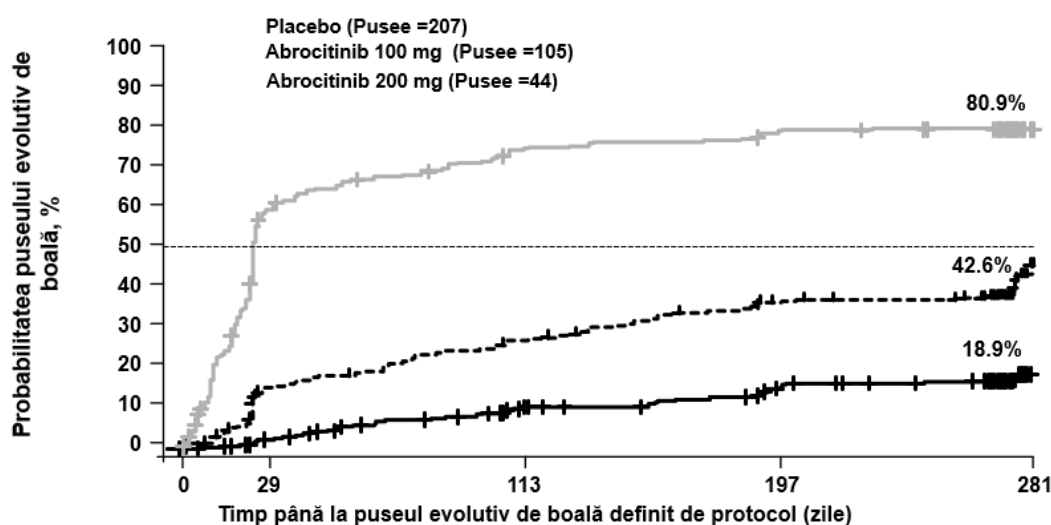
*Semnificativ statistic fără ajustare pentru multiplicitate

Studiul de inducție în regim deschis și de întrerupere randomizată (REGIMEN)

În total, 1233 de pacienți au primit abrocitinib 200 mg o dată pe zi în regim deschis, în faza preliminară de 12 săptămâni. Dintre acești pacienți, 798 de pacienți (64,7%) au îndeplinit criteriile de răspuns la tratament (definit ca obținerea unui răspuns IGA [0 sau 1] și EASI-75) și au fost randomizați să primească tratament cu placebo (267 pacienți), abrocitinib 100 mg o dată pe zi (265 pacienți) sau abrocitinib 200 mg o dată pe zi (266 pacienți).

Tratamentul continuu (200 mg continuu) și tratamentul de inducție-întreținere (200 mg timp de 12 săptămâni, urmat de 100 mg) au prevenit puseele evolutive de boală, cu o probabilitate de 81,1% și respectiv 57,4%, față de 19,1% în rândul pacienților care întrerupt tratamentul (randomizați în grupul placebo) după 12 săptămâni de inducție. Trei sute cincizeci și unu (351) dintre pacienți, incluzând 16,2% dintre pacienții tratați cu 200 mg, 39,2% cu 100 mg și 76,4% cu placebo au primit medicație de salvare cu 200 mg abrocitinib în asociere cu tratament topic.

Figura 2. Timp până la puseul evolutiv de boală definit de protocol



Abrocitinib administrat în monoterapie.

Puseu evolutiv de boală definit de protocol = O pierdere de cel puțin 50% a răspunsului EASI în Săptămâna 12 și un scor IGA de 2 sau mai mare

Valoarea p controlată pentru multiplicitate < 0,0001 200 mg față de placebo; 100 mg față de placebo; 200 mg față de 100 mg.

Eficiența pe termen lung

Pacienții eligibili care au încheiat perioada completă de tratament din studiul inițial de calificare (de exemplu, MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) au fost luați în considerare pentru înrolarea în studiul de extensie pe termen lung EXTEND. În EXTEND, pacienții au primit tratament cu abrocitinib asociat sau nu cu terapia de fond topică medicamentoasă. Pacienții care au fost anterior randomizați în studiile inițiale pe tratament cu abrocitinib 100 mg sau 200 mg o dată pe zi, au continuat cu aceeași doză în EXTEND, precum cea din studiul inițial. În EXTEND, pacienții au primit tratament în regim dublu-orb până când studiul inițial a fost încheiat, după care pacienții au primit tratament în regim simplu-orb (repartizarea tratamentului a fost dezvăluită investigatorilor, dar nu și pacienților).

Dintre pacienții care au obținut răspuns după 12 săptămâni de tratament și au intrat în studiul EXTEND, majoritatea pacienților și-au menținut răspunsul în Săptămâna 96 de tratament cumulat, pentru ambele doze de abrocitinib [64% și 72% pentru răspuns IGA (0 sau 1), 87% și 90% pentru EASI-75 și 75% și 80% pentru PP-NRS4, dintre pacienții tratați cu 100 mg o dată pe zi și respectiv 200 mg o dată pe zi].

Dintre pacienții care nu au obținut răspuns după 12 săptămâni de tratament și au intrat în studiul EXTEND, o proporție de pacienți au obținut răspuns până în Săptămâna 24 (de la momentul inițial) de tratament continuu cu abrocitinib [25% și 29% pentru răspuns IGA (0 sau 1), și 50% și 57% pentru EASI-75, dintre pacienții tratați cu 100 mg o dată pe zi și respectiv 200 mg o dată pe zi]. Pacienții care au obținut răspuns parțial în Săptămâna 12 au avut o probabilitate mai mare decât cei fără răspuns în Săptămâna 12, să obțină beneficii terapeutice în Săptămâna 24.

Pacienții cărora li s-a administrat dupilumab în studiul COMPARE și au intrat ulterior în studiul EXTEND, au fost randomizați fie către tratamentul cu abrocitinib 100 mg, fie către 200 mg administrat o dată pe zi după intrarea în EXTEND. Dintre pacienții care nu au obținut răspuns la tratamentul cu dupilumab, o proporție substanțială de pacienți au obținut răspuns la 12 săptămâni după ce au fost trecuți pe tratamentul cu abrocitinib [34% și 47% răspuns IGA (0 sau 1), și 68% și 80% pentru EASI-75 dintre pacienții tratați cu 100 mg o dată pe zi și respectiv 200 mg o dată pe zi].

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu abrocitinib, care au inclus unul sau mai multe subgrupuri de pacienți copii și adolescenți în tratament pentru dermatită atopică (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

Eficiența și profilul de siguranță al abrocitinib administrat în monoterapie au fost evaluate în 2 studii de fază 3 randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (MONO-1, MONO-2) care au inclus 124 de pacienți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani. Eficiența și profilul de siguranță au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu de inducție în regim deschis și de întrerupere randomizată (REGIMEN), care a inclus 246 de pacienți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani. În aceste studii, rezultatele în subgrupul de pacienți adolescenți au fost concordante cu rezultatele observate în populația totală de pacienți inclusă în studii.

Eficiența și profilul de siguranță al abrocitinib administrat în asociere cu terapia medicamentoasă de fond cu administrare topică, au fost evaluate în studiul de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, TEEN. Studiul a inclus 285 de pacienți cu vârsta de 12 până la mai puțin de 18 ani cu dermatită atopică moderată până la severă așa cum este definită de scorul IGA ≥ 3 , scorul EASI ≥ 16 , afectare BSA $\geq 10\%$, și PP-NRS ≥ 4 la vizita de la momentul inițial înainte de randomizare. Pacienții care au avut un răspuns anterior inadecvat sau care au primit tratamente sistemice au fost eligibili pentru includere.

Caracteristici la momentul inițial

În studiul TEEN, în cadrul tuturor grupurilor de tratament, 49,1% dintre pacienți au fost de sex feminin, 56,1% au fost de rasă albă, 33,0% au fost asiatici și 6,0% au fost de rasă neagră. Vârsta medie a fost de 15 ani și proporția de pacienți cu dermatită atopică severă (IGA de 4) a fost de 38,6%.

Tabelul 6. Rezultatele privind eficiența la adolescenți în studiul TEEN

	TEEN ^d		
	Abrocitinib		PBO N=96
	200 mg o dată pe zi N=96	100 mg o dată pe zi N=95	
IGA 0 sau 1 ^a % pacienți cu răspuns (Î 95%)	46,2 ^e (36,1, 56,4)	41,6 ^e (31,3, 51,8)	24,5 (15,8, 33,2)
EASI-75 ^b % pacienți cu răspuns (Î 95%)	72,0 ^e (62,9, 81,2)	68,5 ^e (58,9, 78,2)	41,5 (31,5, 51,4)
PP-NRS 4 ^c % pacienți cu răspuns (Î 95%)	55,4 ^e (44,1, 66,7)	52,6 ^e (41,4, 63,9)	29,8 (20,0, 39,5)

Abrevieri: Î= interval de încredere; EASI= Indice de severitate și extindere a eczemei; IGA= Evaluarea globală efectuată de Investigator; N= număr de pacienți randomizați; PBO= placebo; PP-NRS= scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului; QD= o dată pe zi.

- Pacienții cu răspuns IGA au fost pacienții cu scor IGA curat (0) sau aproape curat (1) (pe o scală cu 5 puncte) și o reducere față de momentul inițial de ≥ 2 puncte.
- Pacienții cu răspuns EASI-75 au fost pacienții cu ameliorare $\geq 75\%$ conform EASI față de momentul inițial.
- Pacienții cu răspuns PP-NRS4 au fost pacienții cu ameliorare ≥ 4 puncte conform PP-NRS față de momentul inițial.
- Abrocitinib administrat în asociere cu terapia topică medicamentoasă.
- Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Abrocitinib este bine absorbit cu un grad al absorbției orale de 91% și o biodisponibilitate orală absolută de aproximativ 60%. Absorbția orală a abrocitinib este rapidă și concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în interval de 1 oră. Concentrațiile plasmatice ale abrocitinib în starea de echilibru

sunt atinse în interval de 48 de ore după administrarea o dată pe zi. Atât C_{max} , cât și ASC pentru abrocitinib au crescut proporțional cu doza până la 200 mg. Administrarea concomitentă de abrocitinib împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsime, nu a avut niciun efect relevant clinic asupra expunerilor la abrocitinib (ASC și C_{max} au crescut cu aproximativ 26% și respectiv 29%, și T_{max} a fost prelungit cu 2 ore). În studiile clinice, abrocitinib a fost administrat indiferent de ingestia de alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al abrocitinib este de aproximativ 100 l. Aproximativ 64%, 37% și respectiv 29% din abrocitinib circulant și metaboliții săi activi M1 și M2 sunt legați de proteine plasmatică. Abrocitinib și metaboliții săi activi se distribuie egal între globulele roșii sangvine și plasmă.

Metabolizare

Metabolizarea *in vitro* a abrocitinib este mediată de multiple enzime CYP, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) și CYP2B6 (~6%). Într-un studiu cu radiotrasor efectuat la subiecți umani, abrocitinib a reprezentat componenta circulantă cu prevalență majoritară, având în principal 3 metaboliți polarizați mono-hidroxilați identificați ca M1 (3-hidroxipropil), M2 (2-hidroxipropil) și M4 (pirolidinon pirimidină). În starea de echilibru, M2 și M4 sunt metaboliții majori și M1 este un metabolit minor. Din cei 3 metaboliți în circulație, M1 și M2 au profiluri inhibitorii ale JAK, similare cu abrocitinib, în timp ce M4 a fost inactiv farmacologic. Activitatea farmacologică a abrocitinib este atribuibilă expunerilor compusului activ nelegat (de proteinele plasmatică) al moleculei părinte (~60%), precum și ale M1 (~10%) și M2 (~30%) în circulația sistemică. Suma expunerilor compusului activ (abrocitinib) nelegat (de proteinele plasmatică), M1 și M2, fiecare exprimată în unități molare și ajustată pentru potențe relative, este denumită ca fracția activă a abrocitinib.

Nu au fost observate efecte semnificative clinic ale abrocitinib în studiile de interacțiune cu substraturi ale BCRP și OAT3 (de exemplu, rosuvastatină), MATE1/2K (de exemplu, metformină), CYP3A4 (de exemplu, midazolam) și CYP2B6 (de exemplu, efavirenz).

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare al abrocitinib este de aproximativ 5 ore. Abrocitinib este eliminat în principal prin mecanisme de clearance metabolic, cu mai puțin de 1% din doză excretată în urină ca substanță activă nemodificată. Metaboliții abrocitinib, M1, M2 și M4 sunt excretați predominant în urină, și sunt substraturi ale transportorului OAT3.

Grupe speciale de pacienți

Greutatea corporală, sexul, genotipul, rasa și vârsta

Greutatea corporală, sexul, genotipul CYP2C19/2C9, rasa și vârsta nu au avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la abrocitinib (vezi pct. 4.2).

Adolescenți (≥ 12 până la <18 ani)

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu a existat nicio diferență relevantă clinic în media expunerilor la abrocitinib în starea de echilibru, la pacienții adolescenți comparativ cu adulții cu greutatea corporală normală.

Copii (< 12 ani)

Sudiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți. Nu a fost încă stabilită farmacocinetica abrocitinib la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Într-un studiu privind insuficiența renală, pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/minut) și moderată (RFG_e de 30 până la < 60 ml/minut) au avut o creștere de aproximativ 191% și respectiv 110% a ASC_{inf}, pentru fracția activă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (RFG_e ≥ 90 ml/minut) (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica abrocitinib nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență renală ușoară, totuși, pe baza rezultatelor observate pentru alte grupuri, o creștere de până la 70% a expunerii fracției active este de așteptat la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG_e de 60 până la < 90 ml/minut). Creșterea de până la 70% nu este semnificativă clinic, deoarece eficiența și profilul de siguranță al abrocitinib la pacienții cu dermatită atopică cu insuficiență renală ușoară (n=756) au fost comparabile cu cele observate în populația totală de pacienți incluși în studiile clinice de fază 2 și 3. RFG_e la pacienții individuali a fost estimată utilizând formula Modificării dietei în boala renală (MDBR).

Abrocitinib nu a fost studiat la pacienți cu BRST pe terapie de substituție renală (vezi pct. 4.2). În studiile clinice de fază 3, abrocitinib nu a fost evaluat la pacienții cu dermatită atopică cu valorile clearance-ului creatininei la momentul inițial mai mici de 40 ml/minut.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) și moderată (Child Pugh B) au avut o scădere de 4% și respectiv o creștere de 15% a ASC_{inf} pentru fracția activă, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Aceste modificări nu sunt semnificative clinic și nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2). În studiile clinice, abrocitinib nu a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3), sau la pacienții depistați pozitiv la testele de screening pentru hepatită B activă sau hepatită C activă (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

În studiile non clinice au fost observate un număr scăzut de limfocite și dimensiuni scăzute și/sau celularitate limfoidă scăzută a organelor/țesuturilor din sistemele imun și hematopoietic, și au fost atribuite proprietăților farmacologice (inhibarea JAK) ale abrocitinib.

În studiile de toxicitate desfășurate pe o perioadă de până la 1 lună privind dozarea abrocitinib, la șobolani cu o vârstă comparabilă cu vârsta adolescentă la om de ≥ 12 ani, a fost observat un efect microscopic de distrofie osoasă, considerat tranzitoriu și reversibil, iar marjele de expunere la care nu au fost observate efecte la nivel osos au fost de 5,7 până la de 6,1 ori ASC la om pentru doza maximă recomandată la om (MRHD) de 200 mg. Nu au fost observate efecte la nivel osos, la șobolani la nicio doză în studiul de toxicitate cu durata de 6 luni (până la de 25 de ori ASC la om pentru MRHD de 200 mg) sau în oricare dintre studiile de toxicitate efectuate la maimuțele cynomolgus (comparabile cu vârsta umană de ≥ 8 ani; până la de 30 de ori ASC la om pentru MRHD de 200 mg).

Genotoxicitate

Abrocitinib nu a fost mutagen în testele de mutagenicitate bacteriană (testul Ames). Nu a fost aneugen sau clastogen pe baza rezultatelor de la testele *in vivo* pentru micronucleii din măduva osoasă la șobolani.

Carcinogenitate

Nu a fost observată nicio dovadă de tumorigenitate la șoarecii Tg.rasH2 de 6 luni cărora li s-a administrat abrocitinib în doze orale de până la 75 mg/kg pe zi și de 60 mg/kg pe zi, la șoarecii femele și respectiv masculi. În studiul de carcinogenitate cu durata de 2 ani, a fost observată o incidență mai mare a timoamelor benigne la șobolanii femele la cea mai mică doză testată. Astfel, cel mai scăzut

nivel la care se observă reacții adverse (LOAEL) este stabilit la femele, la expuneri egale cu de 0,6 ori ASC umană la MRHD de 200 mg. La masculi, nivelul la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost observat la expuneri egale cu de 13 ori ASC umană la MRHD de 200 mg. Relevanța la om a timoamelor benigne nu este cunoscută.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Abrocitinib nu a avut niciun efect asupra fertilității masculine sau asupra spermatogenezei. Abrocitinib a condus la efecte asupra fertilității feminine (indice de fertilitate scăzut, corpora lutea scăzut, locuri de implantare mai joasă și pierdere după implantare), dar nu au fost observate efecte asupra fertilității la expuneri egale cu de 1,9 ori ASC la om pentru MRHD de 200 mg. Efectele au fost reversibile la 1 lună de la oprirea tratamentului.

Nu au fost observate malformații fetale în studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolani sau iepuri. Într-un studiu de dezvoltare embrio-fetală efectuat la iepuroaice gestante, efectele asupra supraviețuirii embrio-fetale au fost observate la cea mai mică doză testată, la expuneri egale cu de 0,14 ori ASC pentru compusul activ nelegat de proteinele plasmatică, la om, pentru MRHD de 200 mg. La pui, a fost observată creșterea incidenței neosificării falangelor și a oaselor tarsiene de la nivelul membrelor posterioare și a falangelor de la nivelul membrelor anterioare, efectele asupra falangelor de la membrele anterioare fiind observate la expuneri de 0,14 ori ASC pentru compusul activ nelegat de proteinele plasmatică, la om, pentru MRHD de 200 mg.

Într-un studiu de dezvoltare embrio-fetală efectuat la femele de șobolan gestante a fost observată o mortalitate embrio-fetală crescută, dar niciun caz nu a fost observat la expuneri egale cu de 10 ori ASC la om, pentru MRHD de 200 mg. La feți s-a observat incidența crescută a variațiilor scheletice ale celei de-a 13-a coaste, procese ventrale reduse, îngroșare osoasă la nivelul coastelor și metatarsiene neosificate, dar acestea nu au fost observate la expuneri egale cu de 2,3 ori ASC la om pentru MRHD de 200 mg.

Într-un studiu de dezvoltare pre și postnatală la femele de șobolan gestante, mamele au avut distocie cu naștere prelungită, iar puii au avut greutate corporală mai scăzută și supraviețuire postnatală mai scăzută. Nu a fost observată nicio toxicitate maternă sau asupra dezvoltării, nici la mame, nici la pui, la expuneri egale cu de 2,3 ori ASC la om pentru MRHD de 200 mg.

Administrarea de abrocitinib la șobolanii tineri (cu o vârstă comparabilă cu a unui om în vârstă de 3 luni) a condus la efecte macroscopice și microscopice la nivel osos. Atunci când tratamentul a fost inițiat în Ziua 10 postnatal (la expuneri $\geq 0,8$ ori ASC la om la MRHD de 200 mg), au fost observate efecte macroscopice la nivel osos (membre anterioare sau posterioare malrotate și/sau utilizarea defectuoasă a acestora sau a labelor, fracturi și/sau anomalii ale capului femural). Doar efectul microscopic de distrofie osoasă (similar cu cel observat în studiile de toxicitate generală la șobolani pe o perioadă de până la 1 lună) a fost complet reversibil după întreruperea tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460i)
Hidrogen fosfat de calciu (anhidru) (E341ii)
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu (E470b)

Stratul filmat

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Lactoză monohidrat
Macrogol (E1521)
Triacetină (E1518)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

50 mg comprimate filmate

2 ani.

100 mg și 200 mg comprimate filmate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cibinqo 50 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) și capac din polipropilenă care conține 14 sau 30 de comprimate filmate.

Blister din policlorură de viniliden (PVdC) cu folie din aluminiu cu peliculă de acoperire care conține 7 comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 14, 28 sau 91 comprimate filmate.

Cibinqo 100 mg comprimate filmate

Flacon din PEÎD și capac din polipropilenă care conține 14 sau 30 de comprimate filmate.

Blister din PVdC cu folie din aluminiu cu peliculă de acoperire care conține 7 comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 14, 28 sau 91 comprimate filmate.

Cibinqo 200 mg comprimate filmate

Flacon din PEÎD și capac din polipropilenă care conține 14 sau 30 de comprimate filmate.

Blister din PVdC cu folie din aluminiu cu peliculă de acoperire care conține 7 comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 14, 28 sau 91 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRULELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cibinqo 50 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/ risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea abrocitinib în fiecare stat membru, DAPP trebuie să stabilească împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop să crească gradul de conștientizare despre problemele referitoare la siguranța produsului, inclusiv infecții (inclusiv herpes zoster și infecții grave și oportuniste), evenimente trombotice inclusiv embolie pulmonară, afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și toxicitate embriofetală după expunerea în uter.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare țară în care abrocitinib este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/ îngrijitorii care este de așteptat să prescrie, să elibereze sau să utilizeze abrocitinib au acces la/ tuturor le-au fost furnizate următoarele pachete educaționale:

Materialele educaționale pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Prospectul
- Broșura medicului prescriptor
- Cardul pacientului (CP)

Broșura medicului prescriptor trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informarea pacienților de către profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la importanța CP.
- *Riscul de infecții (inclusiv herpes zoster și infecții grave și oportuniste)*
 - Descrie faptul că Cibiņo nu trebuie administrat la pacienții cu infecții sistemice active grave.
 - Informare cu privire la riscul de infecții în timpul tratamentului cu Cibiņo.
 - Detalii cu privire la reducerea riscului de infecții cu măsuri clinice specifice (ce parametri de laborator trebuie utilizați pentru a iniția Cibiņo, screening pentru TBC, screening pentru hepatita B și hepatita C, imunizarea pacienților în conformitate cu recomandările locale și întreruperea temporară a Cibiņo dacă o infecție nu răspunde la tratamentul standard, până când infecția se rezolvă).
 - Informare asupra faptului că utilizarea vaccinurilor vii, atenuate trebuie evitată în timpul sau imediat înainte de tratament, împreună cu exemple de vaccinuri vii, atenuate.
- *Riscul de evenimente trombotice, inclusiv embolie pulmonară*
 - Informare cu privire la riscul de evenimente trombotice, inclusiv embolie pulmonară, în timpul tratamentului cu Cibiņo.
 - Exemple de factori de risc care pot crește pentru un pacient riscul de evenimente trombotice, inclusiv embolie pulmonară, și pentru care sunt necesare măsuri de precauție atunci când se utilizează Cibiņo.
 - Informare privind răspunsul, în cazul în care apar caracteristicile clinice ale evenimentelor trombotice, inclusiv embolia pulmonară și despre nevoia de a întrerupe Cibiņo, evaluarea promptă și tratamentul corespunzător pentru evenimente trombotice, inclusiv embolie pulmonară.
- *Riscul potențial de afecțiuni maligne*
 - Informare asupra faptului că afecțiunile maligne, inclusiv cancerul de piele non-melanom, au fost observate în studiile cu Cibiņo.
 - Detalii cu privire la cum poate fi redus riscul potențial cu măsuri clinice specifice (faptul că riscurile și beneficiile tratamentului cu Cibiņo trebuie avute în vedere înainte de a iniția tratamentul la pacienții cu afecțiuni maligne cunoscute sau atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului cu Cibiņo la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă, și că este recomandată examinarea periodică a pielii pentru pacienții care prezintă risc crescut pentru cancerul de piele).
- *MACE*
 - Informare asupra necesității monitorizării lipidelor înainte de inițierea tratamentului, după 4 săptămâni de tratament și ulterior în conformitate cu recomandările clinice. Lipidele trebuie gestionate în conformitate cu recomandările clinice.
- *Toxicitatea embriofetală după expunerea în uter*
 - Informare asupra faptului că nu sunt disponibile date sau există date limitate privind utilizarea Cibiņo la femeile gravide.
 - Detalii despre cum poate fi redus riscul de expunere în timpul sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă, pe baza următoarelor: Cibiņo este contraindicat în timpul sarcinii, femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului, cât și timp de 1 lună după întreruperea administrării orale de Cibiņo, și pacientele trebuie sfătuite să informeze profesioniștii din domeniul sănătății imediat, dacă cred că ar putea fi gravide sau dacă sarcina este confirmată.

Pachetul de informații pentru pacient trebuie să conțină:

- Prospectul
- Cardul pacientului

- **Cardul pacientului** trebuie să conțină următoarele elemente cheie:
 - Detaliile de contact ale medicului prescriptorul de Cibirgo.
 - Informare asupra faptului că pacientul trebuie să aibă permanent asupra sa CP și că acesta trebuie prezentat profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în îngrijirea sa (adică non-prescriptori de Cibirgo, profesioniștii din domeniul sănătății de la unitățile de primiri urgențe etc.).
 - Descrierea semnelor/simptomelor de infecții, despre care pacientul trebuie să fie informat, astfel încât să poată cere îngrijiri de la profesioniștii din domeniul sănătății:
 - Informarea pacienților și a profesioniștilor din domeniul sănătății, despre riscul administrării de vaccinuri vii imediat înainte și în timpul tratamentului cu Cibirgo, cu exemple de vaccinuri vii.
 - Descrierea semnelor/simptomelor de tromboză, inclusiv de embolie pulmonară, despre care pacientul trebuie să fie informat, astfel încât să poată cere imediat îngrijiri de la un profesionist din domeniul sănătății.
 - Descrierea riscurilor țintite, pentru informarea pacientului și pentru profesioniștii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea lor, inclusiv:
 - Necesitatea monitorizării analizelor de laborator, inclusiv pentru colesterol crescut.
 - O reamintire despre utilizarea metodelor contraceptive, despre faptul că Cibirgo este contraindicat în timpul sarcinii, și despre a-i informa pe profesioniștii din domeniul sănătății dacă rămân gravide, în timpul tratamentului cu Cibirgo.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ CU BLISTERE ȘI ETICHETA FLACONULUI PENTRU 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cibinqo 50 mg comprimate filmate
abrocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abrocitinib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cutie cu blistere
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
91 comprimate filmate

Flacon
14 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A nu se împărți, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRULELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cutie cu blistere

EU/1/21/1593/003 14 comprimate filmate

EU/1/21/1593/004 28 comprimate filmate

EU/1/21/1593/005 91 comprimate filmate

Flacon

EU/1/21/1593/001 14 comprimate filmate

EU/1/21/1593/002 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cibinqo 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cibinço 50 mg comprimate filmate
abrocitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (logo Deținător APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, J, Vi, S, D.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ CU BLISTERE ȘI ETICHETA FLACONULUI PENTRU 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cibinqo 100 mg comprimate filmate
abrocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abrocitinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cutie cu blistere
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
91 comprimate filmate

Flacon
14 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A nu se împărți, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRULELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**Cutie cu blistere**

EU/1/21/1593/008 14 comprimate filmate

EU/1/21/1593/009 28 comprimate filmate

EU/1/21/1593/010 91 comprimate filmate

Flacon

EU/1/21/1593/006 14 comprimate filmate

EU/1/21/1593/007 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cibinqo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cibinqo 100 mg comprimate filmate
abrocitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (logo Deținător APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, J, Vi, S, D.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE PENTRU AMBALAJ CU BLISTERE ȘI ETICHETA FLACONULUI PENTRU
200 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cibinqo 200 mg comprimate filmate
abrocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abrocitinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cutie cu blistere
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
91 comprimate filmate

Flacon
14 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A nu se împărți, zdrobi sau mesteca.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRILELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**Cutie cu blistere**

EU/1/21/1593/013 14 comprimate filmate

EU/1/21/1593/014 28 comprimate filmate

EU/1/21/1593/015 91 comprimate filmate

Flacon

EU/1/21/1593/011 14 comprimate filmate

EU/1/21/1593/012 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cibinqo 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE 200 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cibinqo 200 mg comprimate filmate
abrocitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (logo Deținător APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, J, Vi, S, D.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Cibinqo 50 mg comprimate filmate
Cibinqo 100 mg comprimate filmate
Cibinqo 200 mg comprimate filmate

abrocitinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În plus față de acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da un cardul pacientului, care conține informații importante privind siguranța, de care trebuie să fiți informat. Păstrați acest card la dumneavoastră.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Cibinqo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cibinqo
3. Cum să luați Cibinqo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cibinqo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cibinqo și pentru ce se utilizează

Cibinqo conține substanța activă abrocitinib. Aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai kinazei Janus, care ajută la reducerea inflamației. Acționează prin reducerea activității unei enzime din corp numită „kinaza Janus”, care este implicată în inflamație.

Cibinqo este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu dermatită atopică, formă moderată la severă, inclusiv, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. Prin reducerea activității enzimelor kinazei Janus, Cibinqo diminuează mâncărimea și inflamația de la nivelul pielii. Aceasta în schimb, poate reduce tulburările de somn și alte consecințe ale eczemei atopice cum sunt anxietatea și depresia, și îmbunătățește calitatea generală a vieții.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cibinqo

Nu luați Cibinqo

- dacă sunteți alergic la abrocitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți o infecție gravă curentă, inclusiv tuberculoză.
- dacă aveți probleme severe de ficat.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi pct. privind sarcina, contracepția, alăptarea și fertilitatea).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte și în timpul tratamentului Cibinqo dacă:

- aveți o infecție (prezentă prin semne cum sunt febră, transpirații sau frisoane, dureri musculare, tuse sau dificultăți la respirație, sânge în flegmă, pierdere în greutate, diaree sau durere de stomac, arsuri atunci când urinați sau urinare mai frecventă decât de obicei, senzație de oboseală intensă) – Cibinqo poate reduce capacitatea corpului dumneavoastră de a răspunde la infecții și astfel se poate agrava o infecție pe care o aveți deja sau poate face să fie mai probabil pentru dumneavoastră să contractați o infecție nouă.
- aveți, sau ați avut tuberculoză, sau ați fost în contact apropiat cu cineva cu tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa de tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu Cibinqo și vă poate retesta în timpul tratamentului.
- ați avut vreodată infecție herpetică (zona zoster), deoarece Cibinqo poate permite ca aceasta să revină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați o erupție dureroasă cu vezicule pe piele, deoarece aceasta poate fi un semn de zona zoster.
- ați avut vreodată hepatită B sau hepatită C.
- ați făcut recent sau intenționați să faceți o vaccinare (imunizare) – aceasta deoarece anumite vaccinuri (vaccinuri vii) nu sunt recomandate în timp ce utilizați Cibinqo.
- ați avut cheaguri de sânge în venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) sau în plămâni (embolie pulmonară). Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați picioare umflate și dureroase, durere în piept sau dificultăți la respirație, deoarece acestea pot fi semne ale cheagurilor de sânge în vene.
- aveți colesterol sangvin crescut sau alte afecțiuni medicale care pot face să aveți o probabilitate mai mare de a dezvolta o boală de inimă – nu este clar dacă Cibinqo determină creșterea riscului de boală de inimă, iar medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă tratamentul cu acest medicament este potrivit sau dacă aveți nevoie de analize suplimentare atunci când luați acest medicament.
- aveți cancer sau ați avut orice cancer – nu este clar dacă Cibinqo determină creșterea riscului de cancer, iar medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă tratamentul cu acest medicament este potrivit și dacă vor fi necesare examinări în timpul tratamentului.

Teste suplimentare de monitorizare

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Cibinqo și vă poate ajusta tratamentul dacă este necesar.

Copii

Acest medicament nu este aprobat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și beneficiile Cibinqo nu sunt încă pe deplin stabilite.

Cibinqo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Cibinqo dacă luați unele medicamente pentru a trata:

- infecțiile fungice (precum fluconazol), depresia (precum fluoxetină sau fluvoxamină), accidentul vascular cerebral (precum ticlopidină), deoarece acestea pot determina creșterea riscului de reacții adverse ale Cibinqo.

- refluxul de acid gastric (precum antiacide, famotidină sau omeprazol), deoarece acestea pot reduce cantitatea de Cibinqo din sânge.
- depresia (precum citalopram, clobazam sau escitalopram), deoarece Cibinqo poate determina creșterea efectelor acestora.
- neurofibromatoza tip I (precum selumetinib), deoarece Cibinqo poate determina creșterea efectelor acestuia.
- insuficiența cardiacă (precum digoxin) sau accidentul vascular cerebral (precum dabigatran), deoarece Cibinqo poate determina creșterea efectelor acestora.
- convulsiile (precum S-mefenitoina), deoarece Cibinqo poate determina creșterea efectelor acesteia.
- accidentul vascular cerebral (precum clopidogrel), deoarece Cibinqo poate determina reducerea efectelor acestuia.
- astmul, poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică (precum tratamente biologice cu anticorpi, medicamente care controlează răspunsul imun al organismului cum este ciclosporina, alți inhibitori ai kinazei Janus, precum baricitinib, upadacitinib), deoarece acestea pot determina creșterea riscului de reacții adverse.

Medicul dumneavoastră v-ar putea spune să evitați utilizarea sau să opriți administrarea de Cibinqo dacă luați unele medicamente pentru a trata:

- tuberculoza (precum rifampicina), convulsiile sau crizele (precum fenitoina), cancerul de prostată (precum apalutamida, enzalutamida) sau infecția HIV (precum efavirenz), deoarece acestea pot reduce efectul Cibinqo.

Dacă oricare din cele de mai sus vi se aplică dumneavoastră sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Cibinqo.

Sarcina, contracepția, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepția la femei

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Cibinqo și timp de cel puțin o lună după ultima doză de tratament. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui despre metodele contraceptive adecvate.

Sarcina

Nu utilizați Cibinqo dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, deoarece acesta poate afecta dezvoltarea copilului. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați fi putut rămâne gravidă în timpul tratamentului.

Alăptarea

Nu utilizați Cibinqo în timp ce alăptați, deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern și afectează copilul. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți alăpta sau veți utiliza acest medicament.

Fertilitatea

Cibinqo poate provoca reducerea temporară a fertilității la femeile aflate la vârsta fertilă. Acest efect este reversibil după oprirea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cibinqo nu are niciun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cibinqo conține lactoză monohidrat și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Cibinqo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cibinqo este un comprimat care se administrează pe cale orală. Poate fi administrat împreună cu alte medicamente pentru eczemă pe care le aplicați pe piele sau poate fi administrat singur.

Doza de început recomandată este de 200 mg o dată pe zi. Unii pacienți necesită o doză de început mai scăzută iar medicul dumneavoastră vă poate recomanda 100 mg o dată pe zi, dacă aveți vârsta peste 65 de ani, dacă aveți anumite antecedente medicale sau o anumită afecțiune medicală. Dacă aveți probleme cu rinichii, moderate până la severe, sau dacă vă sunt prescrise anumite alte medicamente, doza de început va fi de 50 mg sau de 100 mg o dată pe zi. Veți primi o doză inițială în funcție de necesitatea și istoricul medical și, prin urmare, trebuie să luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Doza zilnică maximă este de 200 mg.

După începerea tratamentului, medicul dumneavoastră poate ajusta doza în funcție de cât de bine acționează medicamentul și de orice reacții adverse prezentați. Dacă medicamentul acționează bine, doza poate fi redusă. Tratamentul poate de asemenea, să fie întrerupt temporar sau permanent dacă analizele de sânge arată un număr scăzut de celule albe ale sângelui sau de trombocite.

Dacă ați luat Cibinqo timp de 24 de săptămâni și încă nu prezentați nicio ameliorare, medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă permanent tratamentul.

Trebuie să înghițiți comprimatul întreg, cu apă. Nu împărțiți, zdrobiți sau mestecați comprimatul înainte de a-l înghiți, deoarece se poate modifica cantitatea de medicament care ajunge în corpul dumneavoastră.

Puteți lua comprimatul împreună cu sau fără alimente. Dacă vă simțiți rău (greață) atunci când luați acest medicament, poate fi de ajutor să îl luați împreună cu alimente. Pentru a vă ajuta să vă amintiți să luați medicamentul, este indicat să îl luați la aceeași oră în fiecare zi.

Dacă luați mai mult Cibinqo decât trebuie

Dacă luați mai mult Cibinqo decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră. Puteți prezenta unele efecte adverse descrise la pct. 4.

Dacă uitați să luați Cibinqo

- Dacă uitați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți, cu excepția situației în care următoarea doză trebuie luată peste mai puțin de 12 ore.
- Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, omiteți doza uitată și luați următoarea doză obișnuită atunci când sosește momentul.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa un comprimat uitat.

Dacă încetați să luați Cibinqo

Nu trebuie să încetați să luați Cibinqo fără să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Adresați-vă medicului dumneavoastră și solicitați ajutor medical imediat dacă prezentați orice semne de:

- Zona zoster (herpes zoster), o erupție trecătoare pe piele, dureroasă, cu vezicule și febră
- Cheaguri de sânge în plămâni, picioare sau pelvis, cu simptome cum sunt picioare umflate și dureroase, durere în piept sau scurtarea respirației

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Senzație de rău (greață)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Herpes bucal sau alte tipuri de infecție cu herpes simplex
- Vărsături
- Durere de stomac
- Durere de cap
- Amețeală
- Acnee
- Creșteri ale unei enzime numite creatin fosfokinază, demonstrată prin analizele de sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Pneumonie (infecție a plămânului)
- Număr scăzut al trombocitelor, demonstrat prin analizele de sânge
- Număr scăzut al globulelor albe, demonstrat prin analizele de sânge
- Nivel ridicat al grăsimii din sânge (colesterol), demonstrat prin analizele de sânge (vezi pct. 2 Atenționări și precauții)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cibinqo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, flacoane și folia blisterului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cibinqo

- Substanța activă este abrocitinib.
Fiecare comprimat de 50 mg conține abrocitinib 50 mg.
Fiecare comprimat de 100 mg conține abrocitinib 100 mg.
Fiecare comprimat de 200 mg conține abrocitinib 200 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460i), hidrogen fosfat de calciu anhidru (E341ii), amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu (E470b).
Pelicula filmată: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, macrogol (E1521), triacetină (E1518), oxid roșu de fer (E172) (vezi pct. 2 Cibinqo conține lactoză și sodiu).

Cum arată Cibinqo și conținutul ambalajului

Cibinqo 50 mg comprimate sunt comprimate ovale, de culoare roz, de aproximativ 11 mm lungime și 5 mm lățime, inscripționate cu „PFE” pe o parte și cu „ABR 50” pe cealaltă parte.

Cibinqo 100 mg comprimate sunt comprimate rotunde, de culoare roz, de aproximativ 9 mm diametru, inscripționate cu „PFE” pe o parte și cu „ABR 100” pe cealaltă parte.

Cibinqo 200 mg comprimate sunt comprimate ovale, de culoare roz, de aproximativ 18 mm lungime și 8 mm lățime, inscripționate cu „PFE” pe o parte și cu „ABR 200” pe cealaltă parte.

Comprimatele de 50 mg, 100 mg și 200 mg sunt furnizate în blistere cu clorură de poliviniliden (PVdC) cu folie de acoperire de aluminiu sau sticle din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu închidere din polipropilenă. Fiecare ambalaj cu blistere conține 14, 28 sau 91 comprimate. Fiecare flacon conține 14 sau 30 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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.
Тел.: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Тел: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer S.L.
Тел: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Тél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Тел: +39 06 33 18 21

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Тел: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Тел: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Тlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Тел: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.