

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cibinco 50 mg comprimidos revestidos por película
Cibinco 100 mg comprimidos revestidos por película
Cibinco 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cibinco 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de abrocitinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 1,37 mg de lactose mono-hidratada.

Cibinco 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de abrocitinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 2,73 mg de lactose mono-hidratada.

Cibinco 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de abrocitinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 5,46 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Cibinco 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido oval, cor-de-rosa, com aproximadamente 11 mm de comprimento e 5 mm de largura, com “PFE” gravado numa face e “ABR 50” na outra.

Cibinco 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido redondo, cor-de-rosa, com aproximadamente 9 mm de diâmetro, com “PFE” gravado numa face e “ABR 100” na outra.

Cibinco 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido oval, cor-de-rosa, com aproximadamente 18 mm de comprimento e 8 mm de largura, com “PFE” gravado numa face e “ABR 200” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cibinco é indicado para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos para terapêutica sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.

Posologia

A dose inicial recomendada é de 100 mg ou 200 mg uma vez por dia baseado nas características individuais de cada doente:

- Recomenda-se uma dose inicial de 100 mg uma vez por dia para doentes com risco elevado de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimento adverso cardiovascular *major* (MACE) e neoplasia maligna (ver secção 4.4). Se o doente não responder adequadamente a 100 mg uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para 200 mg uma vez por dia.
- Uma dose de 200 mg uma vez por dia poderá ser apropriada para doentes que não têm risco elevado de TEV, MACE e neoplasia maligna, com um elevado impacto da doença ou para doentes com resposta inadequada a 100 mg uma vez por dia. Assim que a doença esteja controlada, a dose deve ser reduzida para 100 mg uma vez por dia. Se o controlo da doença não se mantiver após a redução da dose, pode considerar-se voltar a tratar com 200 mg uma vez por dia. Em adolescentes (12 a 17 anos de idade), com um peso entre 25 kg e < 59 kg, recomenda-se uma dose inicial de 100 mg uma vez por dia. Se o doente não responder adequadamente a 100 mg uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para 200 mg uma vez por dia. Em adolescentes com um peso mínimo de 59 kg, poderá ser apropriada uma dose inicial de 100 mg ou 200 mg uma vez por dia.

Deve ser considerada a dose eficaz mais baixa para o tratamento de manutenção.

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que não mostrem qualquer evidência de benefício terapêutico após 24 semanas.

Cibinco pode ser utilizado com ou sem terapêuticas tópicas farmacológicas para a dermatite atópica.

Monitorização laboratorial

Tabela 1. Medições laboratoriais e orientações para a monitorização

Medições laboratoriais	Recomendação de monitorização	Ação
Hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, contagem absoluta de linfócitos (CAL), contagem absoluta de neutrófilos (CAN) e hemoglobina (Hb)	Antes do início do tratamento, 4 semanas após o início e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente.	Plaquetas: o tratamento deve ser descontinuado se a contagem de plaquetas for $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$. CAL: o tratamento deve ser interrompido se a CAL for $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ e poderá ser reiniciado assim que a CAL for superior a este valor. O tratamento deve ser descontinuado em caso de confirmação. CAN: o tratamento deve ser interrompido se a CAN for $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ e poderá ser reiniciado assim que a CAN for superior a este valor. Hb: o tratamento deve ser interrompido se a Hb for $< 8 \text{ g/dl}$ e poderá ser reiniciado assim que a Hb for superior a este valor.
Parâmetros lipídicos	Antes do início do tratamento, 4 semanas após o início e, posteriormente, de acordo com o risco do doente para doença cardiovascular e as normas de orientação clínica para hiperlipidemia.	O doente deve ser monitorizado de acordo com as normas de orientação clínica para hiperlipidemia.

Início do tratamento

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com uma contagem de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, uma contagem absoluta de linfócitos (CAL) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou com um valor de hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (ver secção 4.4).

Interrupção da dose

Se um doente desenvolver uma infecção grave, sepse ou uma infecção oportunista, deve considerar-se a interrupção da dose até que a infecção esteja controlada (ver secção 4.4).

Poderá ser necessário interromper a dose para o controlo de anomalias laboratoriais, tal como descrito na Tabela 1.

Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, os doentes devem ser aconselhados a tomar a dose assim que possível, exceto se faltarem menos de 12 horas para a dose seguinte; se for esse o caso, o doente não deve tomar a dose esquecida. Posteriormente, a toma das doses deve ser retomada na hora programada.

Interações

Em doentes a tomar inibidores duplos potentes da CYP2C19 e moderados da CYP2C9 ou inibidores simples potentes da CYP2C19 (por ex., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina e ticlopidina), a dose recomendada deve ser reduzida em metade para 100 mg ou 50 mg uma vez por dia (ver secção 4.5).

O tratamento não é recomendado concomitantemente com indutores moderados ou potentes das enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ex., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína) (ver secção 4.5).

Nos doentes em tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica (por ex. antiácidos, inibidores da bomba de protões, e antagonistas dos receptores H₂), deve ser considerada a dose de 200 mg uma vez por dia de abrocitinib (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, ou seja, uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre 60 ml/min e < 90 ml/min.

Em doentes com compromisso renal moderado (TFGe entre 30 ml/min e < 60 ml/min), a dose recomendada de abrocitinib deve ser reduzida em metade para 100 mg ou 50 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

Em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min), a dose inicial recomendada é de 50 mg uma vez por dia. A dose diária máxima é de 100 mg (ver secção 5.2).

Não foi estudada a utilização de abrocitinib em doentes com doença renal terminal (DRT) a fazer terapêutica de substituição renal.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou moderado (Child Pugh B). Abrocitinib é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) (ver secção 4.3).

Idosos

Para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a dose recomendada é de 100 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cibinjo em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento deve ser tomado por via oral uma vez por dia, com ou sem alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Nos doentes que tenham náuseas, tomar os comprimidos com alimentos pode aliviar as náuseas.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser divididos, esmagados ou mastigados, pois estes métodos não foram estudados em ensaios clínicos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infeções sistémicas graves ativas, incluindo tuberculose (TB) (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático grave (ver secção 4.2).
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Abrocitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas em doentes com:

- idade igual ou superior a 65 anos;
- história de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular (tais como fumadores atuais ou ex-fumadores de longa duração);
- fatores de risco de neoplasia maligna (por ex., neoplasia maligna atual ou história de neoplasia maligna)

Infeções/infeções graves

Foram notificadas infeções graves em doentes a tomar abrocitinib. As infeções graves mais frequentes em estudos clínicos foram herpes simplex, herpes zoster e pneumonia (ver secção 4.8).

Em geral, como existe uma incidência mais elevada de infeções entre os idosos e os diabéticos, deve ser usada precaução ao tratar os idosos e os doentes com diabetes. Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, abrocitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver secção 4.2).

O tratamento não pode ser iniciado em doentes com uma infeção sistémica grave ativa (ver secção 4.3).

Antes de iniciar abrocitinib, os benefícios e os riscos do tratamento devem ser ponderados para doentes:

- com infeção crónica ou recorrente
- que foram expostos a TB
- que têm antecedentes de uma infeção grave ou oportunista
- que residiram ou viajaram para zonas geográficas de TB endémica ou de micoses endémicas; ou
- com condições subjacentes que os podem predispor para infeções.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infeção durante e após o tratamento com abrocitinib. Um doente que desenvolva uma infeção nova durante o tratamento deve ser submetido de imediato a testes de diagnóstico completos e deve ser iniciada uma terapêutica antimicrobiana apropriada. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e a terapêutica deve ser interrompida temporariamente se o doente não responder à terapêutica convencional.

Tuberculose

Foi observada tuberculose em estudos clínicos com abrocitinib. Os doentes devem ser rastreados quanto a TB antes do início do tratamento e deve ser considerado um rastreio anual para doentes em zonas geográficas altamente endémicas para TB. Abrocitinib não pode ser administrado a doentes com TB ativa (ver secção 4.3). Para os doentes com um diagnóstico novo de TB latente ou TB latente anterior não tratada, deve ser iniciada uma terapêutica preventiva para a TB latente antes do início do tratamento.

Reativação viral

Foram notificados casos de reativação viral, incluindo reativação de vírus do herpes (por ex., herpes zoster, herpes simplex) em estudos clínicos (ver secção 4.8). A taxa de infeções por herpes zoster foi superior nos doentes que foram tratados com 200 mg, com idade igual ou superior a 65 anos, com história clínica de herpes zoster, com uma CAL confirmada $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes do acontecimento e nos doentes com dermatite atópica grave no início do estudo (ver secção 4.8). Se um doente desenvolver herpes zoster, deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento até resolução do episódio.

Deve realizar-se o rastreio de hepatites virais, de acordo com as orientações clínicas, antes de iniciar a terapêutica e durante a terapêutica. Os doentes com evidência de infeção ativa pelo vírus da hepatite B

ou da hepatite C (PCR positivo para hepatite C) foram excluídos dos estudos clínicos (ver secção 5.2). Os doentes com resultado negativo para o antígeno de superfície (HBs) do vírus da hepatite B, positivo para anticorpos anti-*core* do vírus da hepatite B e positivo para anticorpos anti-HBs foram testados para o ADN do vírus da hepatite B (VHB). Os doentes com ADN do VHB acima do limite inferior de quantificação (LIQ) foram excluídos. Os doentes com ADN do VHB negativo ou abaixo do LIQ podiam iniciar o tratamento; esses doentes foram sujeitos a monitorização do ADN do VHB. Se o ADN do VHB for detetado, deve ser consultado um especialista em hepatologia.

Vacinação

Não existem dados disponíveis sobre a resposta à vacinação em doentes a receber abrocitinib. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada durante e imediatamente antes do tratamento. Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, recomenda-se que os doentes atualizem todas as suas imunizações, incluindo vacinas profiláticas contra o herpes zoster, de acordo com o plano de vacinação nacional em vigor.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Foram notificados acontecimentos de trombose venosa profunda (TVP) e de embolia pulmonar (EP) em doentes a receber abrocitinib (ver secção 4.8).

Num grande estudo aleatorizado controlado de tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma taxa superior de TEV, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), dependente da dose em doentes tratados com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF.

Foi observada uma taxa superior de TEV com 200 mg de abrocitinib comparativamente a 100 mg de abrocitinib.

Em doentes com fatores de risco cardiovascular e de neoplasia maligna (ver também secção 4.4. “Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* [MACE]” e “Neoplasias malignas”), abrocitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Em doentes com fatores de risco de TEV, que não os fatores de riscos de MACE e neoplasia maligna, abrocitinib deve ser utilizado com precaução. Os fatores de risco de TEV, que não os fatores de risco de MACE e neoplasia maligna, incluem TEV anterior, doentes submetidos a grandes cirurgias, imobilização, utilização de contracetivos hormonais combinados ou terapêutica hormonal de substituição, perturbação hereditária da coagulação.

Os doentes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com abrocitinib para avaliar quanto a alterações do risco de TEV.

Avaliar imediatamente os doentes quanto a sinais e sintomas de TEV e interromper a utilização de abrocitinib em doentes com suspeita de TEV, independentemente da dose.

Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE)

Foram observados acontecimentos de MACE em doentes a tomar abrocitinib.

Num grande estudo aleatorizado controlado de tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma taxa superior de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE), definidos como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, em doentes tratados com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF.

Por conseguinte, em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que são fumadores atuais ou ex-fumadores de longa duração e doentes com história de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular, abrocitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Neoplasias malignas (excluindo cancros da pele não melanoma [NMSC])

Foram notificados casos de linfoma e de outras neoplasias malignas em doentes a receber inibidores da JAK, incluindo abrocitinib.

Num grande estudo aleatorizado controlado de tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma maior incidência de neoplasias malignas, particularmente cancro do pulmão, linfoma e cancro da pele não melanoma (NMSC), com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF.

Foi observada uma taxa superior de neoplasias malignas (excluindo cancro da pele não melanoma [NMSC]) com 200 mg de abrocitinib comparativamente a 100 mg de abrocitinib.

Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, doentes fumadores atuais-ou ex-fumadores de longa duração e doentes com outros fatores de risco de neoplasia maligna (por ex., neoplasia maligna atual ou história de neoplasia maligna), abrocitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Cancro da pele não melanoma

Foram notificados casos de NMSC em doentes tratados com abrocitinib. É recomendado o exame periódico da pele para todos os doentes, em particular naqueles com risco acrescido de cancro da pele.

Anomalias hematológicas

Foram observados casos confirmados de CAL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ e de contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ em menos de 0,5% dos doentes em estudos clínicos (ver secção 4.8). O tratamento com abrocitinib não deve ser iniciado em doentes com uma contagem de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, uma CAL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, uma CAN $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou com um valor de hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ (ver secção 4.2). O hemograma completo deve ser monitorizado 4 semanas após o início da terapêutica e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente (ver Tabela 1).

Lípidos

Foram notificados aumentos dependentes da dose nos parâmetros lipídicos séricos em doentes tratados com abrocitinib comparativamente ao placebo (ver secção 4.8). Os parâmetros lipídicos devem ser avaliados cerca de 4 semanas após o início da terapêutica e, posteriormente, de acordo com o risco do doente para doença cardiovascular (ver Tabela 1). O efeito destes aumentos dos parâmetros lipídicos na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi determinado. Os doentes com parâmetros lipídicos anormais devem ser sujeitos a monitorização e controlo adicionais de acordo com as orientações clínicas, devido aos riscos cardiovasculares conhecidos associados à hiperlipidemia.

Idosos

O perfil de segurança observado em doentes idosos foi semelhante ao da população adulta, com as seguintes exceções: uma proporção maior de doentes com idade igual ou superior a 65 anos descontinuou os estudos clínicos e tinha maior probabilidade de ocorrência de reações adversas graves comparativamente aos doentes mais jovens; os doentes com idade igual ou superior a 65 anos tinham maior probabilidade de desenvolverem valores baixos de plaquetas e CAL; a taxa de incidência de

herpes zoster nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos foi superior à dos doentes mais jovens (ver secção 4.8). Existem dados limitados sobre doentes com mais de 75 anos de idade.

Utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos

Tendo em conta o risco aumentado de MACE, neoplasias malignas, infecções graves e mortalidade por todas as causas em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, tal como foi observado num grande estudo aleatorizado de tofacitinib (outro inibidor das JAK), abrocitinib apenas deve ser utilizado nestes doentes se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Condições ou medicamentos imunossupressores

Os doentes com imunodeficiências ou com um familiar de primeiro grau com uma imunodeficiência hereditária foram excluídos dos estudos clínicos e não existe informação disponível sobre estes doentes.

A associação com imunomoduladores biológicos, imunossupressores potentes, tais como a ciclosporina ou outros inibidores da Janus cinase (JAK) não foi estudada. A sua utilização concomitante com abrocitinib não é recomendada, pois não pode ser excluído um risco de imunossupressão aditiva.

Excipientes

Lactose mono-hidratada

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial para outros medicamentos afetarem a farmacocinética de abrocitinib

Abrocitinib é metabolizado predominantemente pelas enzimas CYP2C19 e CYP2C9 e, em menor extensão, pelas enzimas CYP3A4 e CYP2B6 e os seus metabolitos ativos são excretados por via renal e são substratos do transportador de anões orgânicos 3 (OAT3). Consequentemente, as exposições ao abrocitinib e/ou aos seus metabolitos ativos podem ser afetadas por medicamentos que inibem ou induzem estas enzimas e o transportador. Os ajustes de dose, conforme apropriado, estão descritos na secção 4.2.

Coadministração com inibidores das CYP2C19/CYP2C9

Quando se administrou 100 mg de abrocitinib concomitantemente com fluvoxamina (um inibidor potente da CYP2C19 e moderado da CYP3A) ou fluconazol (um inibidor potente da CYP2C19, moderado da CYP2C9 e CYP3A), a extensão da exposição à fração ativa de abrocitinib (ver secção 5.2) aumentou 91% e 155%, respetivamente, comparada com a administração isolada (ver secção 4.2).

Coadministração com indutores das CYP2C19/CYP2C9

A administração de 200 mg de abrocitinib após doses múltiplas de rifampicina, um indutor potente das enzimas CYP, resultou na redução das exposições à fração ativa de abrocitinib em cerca de 56% (ver secção 4.2).

Coadministração com inibidores do OAT3

Quando se administrou 200 mg de abrocitinib concomitantemente com probenecida, um inibidor do OAT3, as exposições à fração ativa de abrocitinib aumentaram cerca de 66%. Isto não é clinicamente significativo, não sendo necessário ajustar a dose.

Coadministração com medicamentos que aumentam o pH gástrico

Quando se administrou 200 mg de abrocitinib concomitantemente com 40 mg de famotidina, um antagonista dos recetores H₂, as exposições à fração ativa de abrocitinib diminuíram aproximadamente 35%. O efeito do aumento do pH gástrico com antiácidos ou inibidores da bomba de protões (omeprazol) na farmacocinética de abrocitinib não foi estudado e pode ser semelhante ao observado com a famotidina. Deve ser considerada a dose mais alta de 200 mg para doentes tratados concomitantemente com medicamentos que aumentem o pH gástrico, pois estes podem reduzir a eficácia de abrocitinib.

Potencial para abrocitinib afetar a farmacocinética de outros medicamentos

Não foram observados efeitos clinicamente significativos de abrocitinib em estudos de interação com contracetivos orais (por ex., etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib é um inibidor da glicoproteína P (gp-P). A coadministração de dabigatrano etexilato (um substrato da gp-P), com uma dose única de 200 mg de abrocitinib aumentou a AUC_{inf} e a C_{max} do dabigatrano em cerca de 53% e 40%, respetivamente, comparado com a administração isolada. Recomenda-se precaução no caso de administração concomitante de abrocitinib com dabigatrano. O efeito de abrocitinib na farmacocinética de outros substratos da gp-P não foi avaliado. Recomenda-se precaução, pois os níveis dos substratos da gp-P com um índice terapêutico estreito, tais como a digoxina, podem aumentar.

In vitro, abrocitinib é um inibidor da enzima CYP2C19. A coadministração de 200 mg de abrocitinib uma vez por dia e de uma dose única de 10 mg de omeprazol aumentou a AUC_{inf} e a C_{max} de omeprazol em aproximadamente 189% e 134%, respetivamente, indicando que abrocitinib é um inibidor moderado da enzima CYP2C19. Recomenda-se precaução ao utilizar abrocitinib concomitantemente com medicamentos de índice terapêutico estreito que são metabolizados, principalmente, pela enzima CYP2C19 (por ex., S-mefenitoína e clopidogrel). Pode ser necessário o ajuste da dose para outros medicamentos metabolizados, principalmente, pela enzima CYP2C19, de acordo com o seu resumo das características do medicamento (por ex., citalopram, clobazam, escitalopram e selumetinib).

A coadministração de 200 mg de abrocitinib uma vez por dia e de uma dose única de 100 mg de cafeína aumentou a AUC_{inf} da cafeína em 40%, não tendo sido detetados efeitos na C_{max}, o que sugere que abrocitinib é um inibidor ligeiro da enzima CYP1A2. Não pode ser recomendado ajuste posológico geral.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 1 mês após a dose final de Cibinquo. A contraceção e o planeamento da gravidez devem ser encorajados para as mulheres com potencial para engravidar.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de abrocitinib em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Abrocitinib demonstrou causar letalidade embriofetal em fêmeas de rato e coelho grávidas, variações esqueléticas nos fetos de fêmeas

de rato e coelho grávidas e afetar a parturição e o desenvolvimento peri/pós-natal em ratos (ver secção 5.3). Cibinco é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não existem dados sobre a presença de abrocitinib no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Abrocitinib foi excretado no leite de fêmeas de rato a amamentar. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes e Cibinco é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Com base em achados em ratos, a administração oral de Cibinco poderá resultar na redução temporária da fertilidade em mulheres com potencial para engravidar. Os efeitos na fertilidade de fêmeas de rato foram reversíveis 1 mês após a cessação da administração oral de abrocitinib (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cibinco sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reacções adversas mais frequentemente notificadas são náuseas (15,1%), cefaleias (7,9%), acne (4,8%), herpes simplex (4,2%), aumento da creatina fosfocinase sérica (3,8%), vómitos (3,5%), tonturas (3,4%) e dor abdominal superior (2,2%). As reacções adversas graves mais frequentes são infeções (0,3%) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reacções adversas

Um total de 3848 doentes foram tratados com abrocitinib em estudos clínicos de dermatite atópica. Entre estes, 3050 doentes (representando 5166 doentes-ano de exposição) foram integrados para a análise da segurança. A análise da segurança integrada incluiu 1997 doentes a receber uma dose constante de 200 mg de abrocitinib e 1053 doentes a receber uma dose constante de 100 mg. Existiam 2013 doentes com, pelo menos, 48 semanas de exposição. Foram integrados cinco estudos controlados por placebo (703 doentes a tomar 100 mg uma vez por dia, 684 doentes a tomar 200 mg uma vez por dia e 438 doentes a tomar placebo) para avaliar a segurança de abrocitinib comparativamente ao placebo durante até 16 semanas.

Na Tabela 2 encontram-se listadas as reacções adversas observadas em estudos clínicos de dermatite atópica, apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); muito raras ($< 1/10.000$). Em cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações		Herpes simplex ^a Herpes zoster ^b	Pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia Neutropenia ^c
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hiperlipidemia ^d
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Tonturas	
Vasculopatias			Tromboembolismo venoso ^e
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos Dor abdominal superior	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatina fosfocinase $> 5 \times \text{LSN}^{\text{f}}$	

a. Herpes simplex inclui herpes oral, herpes simplex oftálmico, herpes genital e dermatite herpetiforme.

b. Herpes zoster inclui herpes zoster oftálmico.

c. Neutropenia inclui diminuição da contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

d. Hiperlipidemia inclui dislipidemia e hipercolesterolemia.

e. Tromboembolismo venoso inclui embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

f. Inclui alterações detetadas durante a monitorização laboratorial (ver texto a seguir).

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Em estudos controlados por placebo, até 16 semanas de duração, foram notificadas infeções em 27,4% dos doentes tratados com placebo e em 34,9% e 34,8% dos doentes tratados com 100 mg e 200 mg de abrocitinib, respetivamente. A maioria das infeções foi ligeira ou moderada. A percentagem de doentes que notificaram reações adversas relacionadas com infeção nos grupos de 200 mg e 100 mg comparativamente ao placebo foram: herpes simplex (4,2% e 2,8% versus 1,4%), herpes zoster (1,2% e 0,6% versus 0%), pneumonia (0,1% e 0,1% versus 0%). O herpes simplex foi mais frequente nos doentes com história de herpes simplex ou de eczema herpético. A maioria dos acontecimentos de herpes simplex envolveu um único dermatomo e não foi grave. A maioria das infeções oportunistas foram casos de herpes zoster (0,70 por 100 doentes-ano no grupo de 100 mg de abrocitinib e 0,96 por 100 doentes-ano no grupo de 200 mg de abrocitinib), a maioria dos quais foram infeções cutâneas multidermátomo não graves. Entre todos os doentes tratados em estudos clínicos com regimes posológicos consistentes de 100 mg ou de 200 mg de abrocitinib, incluindo no estudo de extensão a longo prazo, a taxa de incidência de herpes zoster em doentes tratados com 200 mg de abrocitinib (4,36 por 100 doentes-ano) foi superior à dos doentes tratados com 100 mg de abrocitinib (2,61 por 100 doentes-ano). As taxas de incidência para herpes zoster também foram superiores para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos (HR = 1,76), doentes com antecedentes de herpes zoster (HR = 3,41), doentes com dermatite atópica grave no início do estudo (HR = 1,17) e com uma CAL confirmada $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes do acontecimento de herpes zoster (HR = 2,18) (ver secção 4.4).

Em estudos controlados por placebo, até 16 semanas de duração, a taxa de infeções graves foi de 1,81 por 100 doentes-ano nos doentes tratados com placebo, de 3,32 por 100 doentes-ano nos doentes tratados com 100 mg e de 1,12 por 100 doentes-ano nos doentes tratados com 200 mg. Entre todos os doentes tratados em estudos clínicos com regimes posológicos consistentes de 100 mg ou de 200 mg de abrocitinib, incluindo o estudo de extensão a longo prazo, a taxa de infeções graves foi de 2,20 por 100 doentes-ano tratados com 100 mg e de 2,48 por 100 doentes-ano tratados com 200 mg. As infeções graves mais frequentemente notificadas foram herpes simplex, herpes zoster e pneumonia (ver secção 4.4).

Tromboembolismo venoso

Entre todos os doentes tratados em estudos clínicos com regimes posológicos consistentes de 100 mg ou de 200 mg de abrocitinib, incluindo o estudo de extensão a longo prazo, a taxa de EP foi de 0,21 por 100 doentes-ano para 200 mg e de 0,05 por 100 doentes-ano para 100 mg. A taxa de TVP foi de 0,06 por 100 doentes-ano no grupo de 200 mg e de 0,05 por 100 doentes-ano no grupo de 100 mg (ver secção 4.4).

Trombocitopenia

Em estudos controlados por placebo, até 16 semanas de duração, o tratamento foi associado a um decréscimo relacionado com a dose na contagem de plaquetas. Os efeitos máximos nas plaquetas foram observados no prazo de 4 semanas, após o que a contagem de plaquetas retornou para os valores iniciais, apesar da terapêutica continuada. Foram notificadas contagens de plaquetas confirmadas $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ em 0,1% dos doentes expostos a 200 mg e em 0 doentes tratados com 100 mg ou placebo. Entre todos os doentes tratados em estudos clínicos com regimes posológicos consistentes de 100 mg ou de 200 mg de abrocitinib, incluindo o estudo de extensão a longo prazo, a taxa de contagem de plaquetas confirmada $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ foi de 0,15 por 100 doentes-ano para 200 mg e de 0 por 100 doentes-ano para 100 mg, tendo a maioria ocorrido na semana 4. Os doentes com idade igual ou superior a 65 anos tiveram uma taxa superior de contagem de plaquetas $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (ver secção 4.4).

Linfopenia

Em estudos controlados por placebo, até 16 semanas de duração, ocorreu CAL confirmada $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ em 0,3% dos doentes tratados com 200 mg e em 0% dos doentes tratados com 100 mg ou placebo. Ambos os casos ocorreram nas primeiras 4 semanas de exposição. Entre todos os doentes tratados em estudos clínicos com regimes posológicos consistentes de 100 mg ou de 200 mg de abrocitinib, incluindo o estudo de extensão a longo prazo, a taxa de CAL confirmada $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ foi de 0,34 por 100 doentes-ano com 200 mg e de 0,05 por 100 doentes-ano com 100 mg. A taxa mais elevada de todas foi observada em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 4.4).

Neutropenia

Entre todos os doentes tratados em estudos clínicos com regimes posológicos consistentes de 100 mg ou de 200 mg de abrocitinib, incluindo o estudo de extensão a longo prazo, a taxa de incidência de CAN confirmada $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ foi de 0,03 por 100 doentes-ano para 200 mg e de 0 por 100 doentes-ano para 100 mg.

Aumento dos lípidos

Em estudos controlados por placebo, até 16 semanas de duração, verificou-se um aumento relacionado com a dose do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), do colesterol total e do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) relativamente ao placebo na semana 4, tendo estes parâmetros permanecido elevados até à consulta final do período de tratamento. Não se verificou qualquer alteração significativa no rácio LDL/HDL nos doentes tratados com abrocitinib comparativamente aos doentes tratados com placebo. Ocorreram acontecimentos relacionados com hiperlipidemia em 0,4% dos doentes expostos a 100 mg de abrocitinib, em 0,6% dos doentes expostos a 200 mg e em 0% dos doentes expostos ao placebo (ver secção 4.4).

Aumento da creatina fosfocinase (CPK)

Em estudos controlados por placebo, até 16 semanas de duração, ocorreram aumentos significativos dos valores da CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) em 1,8% dos doentes tratados com placebo, em 1,8% dos doentes tratados com 100 mg e em 3,8% dos doentes tratados com 200 mg de abrocitinib, respetivamente. A maioria dos aumentos foi temporária e nenhum resultou em descontinuação.

Náuseas

Em estudos controlados por placebo, até 16 semanas de duração, foram notificadas náuseas em 1,8% dos doentes tratados com placebo e em 6,3% e 15,1% dos doentes tratados com 100 mg e 200 mg, respetivamente. Ocorreu descontinuação devido a náuseas em 0,4% dos doentes tratados com

abrocitinib. Entre os doentes com náuseas, 63,5% dos doentes tiveram o seu aparecimento na primeira semana de terapêutica. A mediana da duração das náuseas foi de 15 dias. A maioria dos casos foram leigos a moderados em termos de severidade.

População pediátrica

Um total de 635 doentes adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade) foram tratados com abrocitinib em estudos clínicos de dermatite atópica representado 1326,1 doentes-ano de exposição. O perfil de segurança observado em adolescentes nos estudos clínicos de dermatite atópica foi semelhante ao da população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Cibinco foi administrado em estudos clínicos com doses únicas orais até 800 mg e 400 mg por dia durante 28 dias. As reações adversas foram comparáveis às observadas com doses inferiores e não foram identificadas toxicidades específicas. No caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a sinais e sintomas de reações adversas (ver secção 4.8). O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com este medicamento.

Os dados da farmacocinética para até e incluindo uma dose única oral de 800 mg em voluntários adultos saudáveis indicam que é expectável que mais de 90% da dose administrada sejam eliminados no prazo de 48 horas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outras preparações dermatológicas, agentes para a dermatite, excluindo corticosteroides; código ATC: D11AH08

Mecanismo de ação

Abrocitinib é um inibidor da Janus cinase (JAK)1. As JAK são enzimas intracelulares que transmitem sinais resultantes de interações de citocinas ou fatores de crescimento com os recetores na membrana celular que influenciam processos celulares de hematopoiese e de função celular imunitária. As JAK fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT) que modulam a atividade intracelular, incluindo a expressão genética. A inibição da JAK1 modula as vias de sinalização ao impedir a fosforilação e a ativação de STAT.

Em ensaios bioquímicos, abrocitinib demonstrou seletividade para a JAK1 em detrimento das três outras isoformas da JAK, ou seja, a JAK2 (28 vezes), a JAK3 (> 340 vezes) e a tirosina cinase 2 (TYK2, 43 vezes). Em ambiente celular, inibe preferencialmente a fosforilação de STAT induzida por citocinas que sinalizam envolvendo pares com a JAK1, e pouparia a sinalização pelos pares JAK2/JAK2 ou JAK2/TYK2. A relevância da inibição enzimática seletiva de enzimas JAK específicas para o efeito clínico é atualmente desconhecida.

Efeitos farmacodinâmicos

Biomarcadores clínicos

O tratamento com abrocitinib foi associado a uma redução dependente da dose de biomarcadores séricos de inflamação na dermatite tópica (interleucina-31 [IL-31], interleucina-22 [IL-22], contagem de eosinófilos e *thymus and activation-regulated chemokine* [TARC]), sinalização JAK1 (contagem de células *natural killer* [NK] e proteína 10 induzida pelo interferão gama [IP-10]) ou ambas (proteína C reativa de alta sensibilidade [PCRas]). Estas alterações foram reversíveis após a descontinuação do tratamento.

A contagem absoluta de linfócitos média aumentou 2 semanas após o início do tratamento com abrocitinib e regressou aos valores iniciais por volta do mês 9 do tratamento. A maioria dos doentes manteve a CAL dentro do intervalo de referência. O tratamento com abrocitinib foi associado a um aumento relacionado com a dose nas contagens de células B e a uma diminuição das contagens de células NK. O significado clínico destas alterações nas contagens de células B e células NK é desconhecido.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de abrocitinib no intervalo QTc foi estudado em participantes que receberam uma dose única supraterapêutica de 600 mg de abrocitinib num estudo completo do QT controlado por placebo e por controlo positivo. Foi observado um efeito dependente da concentração de abrocitinib no prolongamento do QTc; a média (intervalo de confiança de 90%) para o aumento do intervalo QTc foi de 6,0 (4,52; 7,49) ms, indicando a ausência de um efeito clinicamente relevante de abrocitinib no intervalo QTc para a dose testada.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de abrocitinib em monoterapia e em associação com terapêuticas tópicas farmacológicas de suporte durante 12-16 semanas foram avaliadas em 1.616 doentes em 3 estudos principais de Fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (MONO-1, MONO-2 e COMPARE). Além disso, a eficácia e a segurança de abrocitinib em monoterapia ao longo de 52 semanas (com a opção de tratamento de resgate em doentes com recidiva) foram avaliadas em 1.233 doentes num estudo de Fase 3, de indução, com descontinuação aleatorizada, em dupla ocultação e controlado por placebo (REGIMEN). Os doentes nestes 4 estudos tinham idade igual ou superior a 12 anos e dermatite atópica moderada a grave, tal como definido por pontuação *Investigator's Global Assessment* (IGA) ≥ 3 , pontuação *Eczema Area and Severity Index* (EASI) ≥ 16 , envolvimento da ASC $\geq 10\%$, e pontuação *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS) ≥ 4 no início do estudo, antes da aleatorização. Eram elegíveis para inclusão, doentes com resposta anterior inadequada ou para quem os tratamentos tópicos eram medicamente desaconselhados ou que tinham recebido terapêuticas sistémicas. Todos os doentes que concluíram os estudos principais eram elegíveis para serem incluídos no estudo de extensão a longo prazo EXTEND.

Características no início do estudo

Nos estudos controlados por placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) e no estudo de indução em regime aberto e descontinuação aleatorizada (REGIMEN), em todos os grupos de tratamento, 41,4% a 51,1% dos doentes eram do sexo feminino, 59,3% a 77,8% eram caucasianos, 15,0% a 33,0% eram asiáticos e 4,1% a 8,3% eram negros e a média da idade era de 32,1 a 37,7 anos. Foi incluído nestes estudos um total de 134 doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Nestes estudos, 32,2% a 40,8% tinham IGA inicial de 4 (dermatite atópica grave) e 41,4% a 59,5% dos doentes tinham recebido anteriormente tratamento sistémico para a dermatite atópica. A pontuação EASI média inicial variava entre 28,5 e 30,9, PP-NRS inicial variava entre 7,0 e 7,3 e a pontuação inicial no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) variava entre 14,4 e 16,0.

Resposta clínica

Estudos de monoterapia durante 12 semanas (MONO-1, MONO-2) e de associação terapêutica durante 16 semanas (COMPARE)

Uma proporção significativamente superior de doentes alcançou ambos os parâmetros primários de avaliação, ou seja, IGA 0 ou 1 e/ou EASI-75 com 100 mg ou 200 mg de abrocitinib uma vez por dia comparativamente ao placebo na semana 12 ou na semana 16 (ver Tabela 3 e Tabela 4).

Uma proporção significativamente superior de doentes alcançou, pelo menos, uma melhoria de 4 pontos na PP-NRS com 100 mg ou 200 mg de abrocitinib uma vez por dia comparativamente ao placebo. Esta melhoria foi observada logo na semana 2 e persistiu até à semana 12 (Figura 1).

No estudo COMPARE, foi demonstrada a superioridade de 200 mg de abrocitinib comparativamente a dupilumab na semana 2 para a proporção de doentes que alcançou, pelo menos, uma melhoria de 4 pontos na PP-NRS, com respostas significativamente superiores para o prurido observadas logo no dia 4 após a primeira dose.

Os efeitos do tratamento em subgrupos (por ex., peso, idade, sexo, raça e tratamento prévio com imunossupressor sistémico) nos estudos MONO-1, MONO-2 e COMPARE foram consistentes com os resultados na população global do estudo.

Tabela 3. Resultados de eficácia de abrocitinib em monoterapia na semana 12

	MONO-1 ^d		MONO-2 ^d		
	Semana 12		Semana 12		
	Abrocitinib em monoterapia		Abrocitinib em monoterapia	Abrocitinib em monoterapia	
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156		200 mg QD N=155	100 mg QD N=158
% de respondedores (IC 95%)					
IGA 0 ou 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)
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)
PP-NRS4 ^c	57,2 ^e (48,8; 65,6)	37,7 ^e (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^e (47,2; 63,5)	45,2 ^e (37,1; 53,3)
					11,5 (4,1; 19,0)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; EASI = *Eczema Area and Severity Index*; IGA = *Investigator Global Assessment*; N = número de doentes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; QD = uma vez por dia.

- a. Os respondedores IGA eram doentes com uma pontuação IGA de pele “limpa” (0) ou “quase limpa” (1) (numa escala com 5 pontos) e uma redução em relação ao início do estudo ≥ 2 pontos.
- b. Os respondedores EASI-75 eram doentes com uma melhoria $\geq 75\%$ na EASI em relação ao início do estudo.
- c. Os respondedores PP-NRS4 eram doentes com uma melhoria ≥ 4 pontos na PP-NRS em relação ao início do estudo.
- d. Abrocitinib utilizado em monoterapia
- e. Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade *versus* placebo.

Tabela 4. Resultados de eficácia de abrocitinib em associação com terapêutica tópica na semana 12 e na semana 16

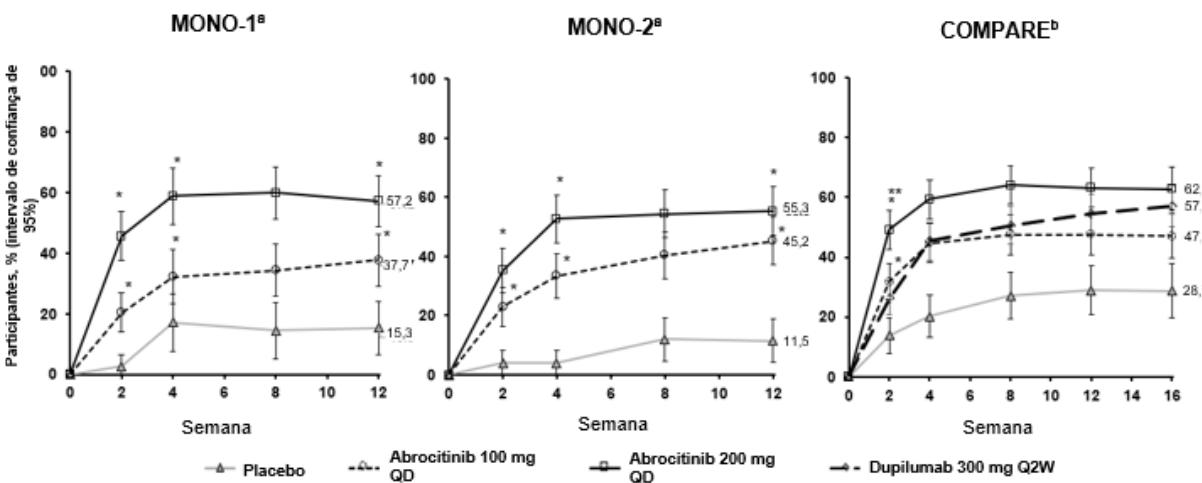
	COMPARE ^d							
	Semana 12			Semana 16				
	Abrocitinib + tópicos		PBO + tópicos N=131	DUP + tópicos N=243	Abrocitinib + tópicos		PBO + tópicos N=131	DUP + tópicos N=243
	200 mg QD N=226	100 mg QD N=238			200 mg QD N=226	100 mg QD N=238		
% de respondedores (IC 95%)								
IGA 0 ou 1 ^a	48,4 ^e (41,8;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

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; DUP = dupilumab; EASI = *Eczema Area and Severity Index*; IGA = *Investigator Global Assessment*; N = número de doentes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; QD = uma vez por dia.

- a. Os respondedores IGA eram doentes com uma pontuação IGA de pele “limpa” (0) ou “quase limpa” (1) (numa escala com 5 pontos) e uma redução em relação ao início do estudo ≥ 2 pontos.
- b. Os respondedores EASI-75 eram doentes com uma melhoria $\geq 75\%$ na EASI em relação ao início do estudo.
- c. Os respondedores PP-NRS4 eram doentes com uma melhoria ≥ 4 pontos na PP-NRS em relação ao início do estudo.
- d. Abrocitinib utilizado em associação com terapêutica tópica.
- e. Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade *versus* placebo.

As proporções de doentes que alcançaram PP-NRS4 ao longo do tempo nos estudos MONO-1, MONO-2 e COMPARE são apresentadas na Figura 1.

Figura 1. Proporção de doentes que alcançaram PP-NRS4 ao longo do tempo nos estudos MONO-1, MONO-2 e COMPARE



Abreviaturas: PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; QD = uma vez por dia; Q2W = semanas alternadas. Os respondedores PP-NRS4 eram doentes com uma melhoria ≥ 4 pontos na PP-NRS em relação ao início do estudo.

- a. Abrocitinib utilizado em monoterapia
- b. Abrocitinib utilizado em associação com terapêutica tópica
- * Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade *versus* placebo.
- ** Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade *versus* dupilumab.

Resultados relacionados com a saúde

Nos dois estudos de monoterapia (MONO-1 e MONO-2) e no estudo de associação terapêutica (COMPARE), abrocitinib melhorou significativamente os resultados reportados pelos doentes, incluindo o prurido, sono (EVA do sono do SCORAD), sintomas de dermatite atópica (POEM),

qualidade de vida (DLQI) e sintomas de ansiedade e depressão (HADS) que não foram corrigidos para multiplicidade, às 12 semanas comparativamente ao placebo (ver Tabela 5).

Tabela 5. Resultados reportados pelo doente de abrocitinib em monoterapia e em associação com terapêutica tópica na semana 12

	Monoterapia						Associação terapêutica		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + tópicos	100 mg QD + tópicos	PBO + tópicos
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
EVA sono-SCORAD, alteração desde o início do estudo (IC 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)
Melhoria ≥ 4 pontos no DLQI, % de respondentes	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, alteração média desde o início do estudo (IC 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)
Ansiedade-HADS, alteração desde o início do estudo (IC 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)
Depressão-HADS, alteração desde o início do estudo (IC 95%)	-1,8* (-2,2; -1,4)	-1,4* (-1,8; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,4)	-1,4* (-1,8; -1,0)	-1,0* (-1,5; -0,6)	0,3 (-0,3; 0,9)	-1,6* (-1,9; -1,2)	-1,3* (-1,6; -0,9)	-0,3 (-0,7; 0,2)

IC = intervalo de confiança; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale;

N = número de doentes aleatorizados; PBO = placebo; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; QD = uma vez por dia;

SCORAD = SCORing for AD; EVA = escala visual analógica.

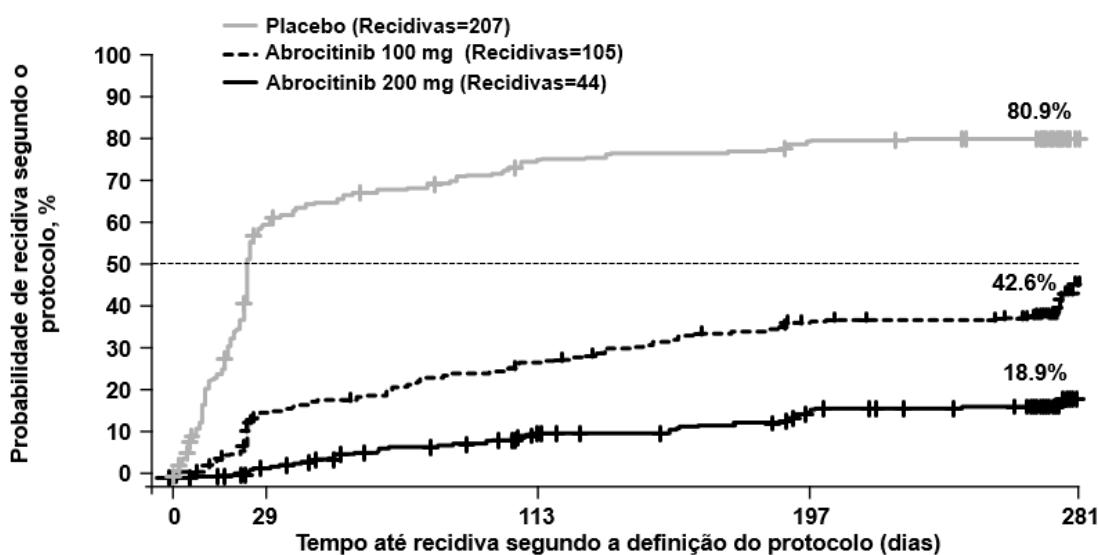
*Estatisticamente significativo sem ajuste para multiplicidade

Estudo de indução em regime aberto e descontinuação aleatorizada (REGIMEN)

Um total de 1.233 doentes receberam 200 mg de abrocitinib uma vez por dia em regime aberto durante a fase inicial de 12 semanas. Entre estes doentes, 798 (64,7%) doentes cumpriam os critérios de respondedor (definido como o alcançar uma resposta IGA [0 ou 1] e EASI-75) e foram aleatorizados para receber placebo (267 doentes), 100 mg de abrocitinib uma vez por dia (265 doentes) ou 200 mg de abrocitinib uma vez por dia (266 doentes).

O tratamento contínuo (200 mg continuamente) e o tratamento de indução-manutenção (200 mg durante 12 semanas seguido de 100 mg) preveniram as recidivas com 81,1% e 57,4% de probabilidade, respetivamente, *versus* 19,1% nos doentes que descontinuaram o tratamento (aleatorizados para placebo) após 12 semanas de indução. Trezentos e cinquenta e um (351) doentes, incluindo 16,2% do grupo de 200 mg, 39,2% do grupo de 100 mg e 76,4% do grupo do placebo receberam terapêutica de resgate composta por 200 mg de abrocitinib em associação com terapêutica tópica.

Figura 2. Tempo até recidiva definida pelo protocolo



Abrocitinib utilizado em monoterapia.

Recidiva definida pelo protocolo = perda de, pelo menos, 50% da resposta EASI na semana 12 e uma pontuação IGA igual ou superior a 2.

p controlado para multiplicidade < 0,0001 para 200 mg versus placebo; 100 mg vs. placebo; 200 mg vs. 100 mg.

Eficácia a longo prazo

Os doentes elegíveis que completaram o período total de tratamento de um estudo principal qualificador (p. ex., MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) foram considerados para inclusão no estudo de extensão a longo prazo EXTEND. No EXTEND, os doentes receberam abrocitinib com ou sem terapêutica tópica farmacológica de suporte. Os doentes anteriormente aleatorizados para 100 mg ou 200 mg uma vez por dia do medicamento do estudo nos estudos principais, continuaram com essa mesma dose no estudo EXTEND. No EXTEND, os doentes receberam tratamento em dupla ocultação até o estudo principal estar concluído, após o que os doentes receberam tratamento em ocultação simples (o tratamento atribuído foi revelado aos investigadores, mas não aos doentes).

Entre os doentes que alcançaram resposta após 12 semanas de tratamento e que entraram no EXTEND, a maioria dos doentes manteve a respetiva resposta na semana 96 de tratamento cumulativo para ambas as doses de abrocitinib (64% e 72% para resposta IGA [0 ou 1], 87% e 90% para EASI-75 e 75% e 80% para PP-NRS4 com 100 mg uma vez por dia e 200 mg uma vez por dia, respectivamente).

Entre os doentes que não alcançaram resposta após 12 semanas de tratamento e que entraram no EXTEND, uma proporção de doentes alcançou resposta de aparecimento tardio na semana 24 (em relação ao início do estudo) de tratamento contínuo com abrocitinib (25% e 29% para resposta IGA [0 ou 1] e 50% e 57% para EASI-75 com 100 mg uma vez por dia e 200 mg uma vez por dia, respectivamente). Os doentes que alcançaram uma resposta parcial na semana 12 tinham mais probabilidade de alcançar benefício do tratamento na semana 24 do que aqueles sem resposta na semana 12.

Os doentes que receberam dupilumab no estudo COMPARE e entraram subsequentemente no EXTEND foram aleatorizados para 100 mg ou 200 mg de abrocitinib uma vez por dia ao entrarem no EXTEND. Entre os não respondedores ao dupilumab, uma proporção substancial de doentes tinha alcançado resposta 12 semanas após terem mudado para abrocitinib (34% e 47% para resposta IGA [0 ou 1] e 68% e 80% para EASI-75 com 100 mg uma vez por dia e 200 mg uma vez por dia, respectivamente).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com abrocitinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da dermatite atópica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A eficácia e a segurança de abrocitinib em monoterapia durante 12 semanas foram avaliadas em 2 estudos de Fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo (MONO-1, MONO-2) que incluíram 124 doentes com idade entre os 12 e menos de 18 anos. A eficácia e a segurança de abrocitinib em monoterapia durante 52 semanas (com uma opção de tratamento de resgate para doentes que recidivavam) também foram avaliadas num estudo de indução em regime aberto e descontinuação aleatorizada (REGIMEN), que incluiu 246 doentes com idade entre os 12 e menos de 18 anos. Nestes estudos, os resultados do subgrupo dos adolescentes foram consistentes com os resultados da população global do estudo.

A eficácia e a segurança de abrocitinib durante 12 semanas em associação com terapêutica tópica farmacológica de suporte foram avaliadas no TEEN, um estudo de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo. O estudo incluiu 285 doentes com idade entre os 12 e menos de 18 anos com dermatite atópica moderada a grave, tal como definido por pontuação IGA ≥ 3 , pontuação EASI ≥ 16 , envolvimento da ASC $\geq 10\%$ e PP-NRS ≥ 4 na consulta do início do estudo antes da aleatorização. Eram elegíveis para inclusão os doentes com resposta anterior inadequada ou que tinham recebido terapêutica sistémica.

Características no início do estudo

No TEEN, em todos os grupos de tratamento, 49,1% dos doentes eram do sexo feminino, 56,1% eram caucasianos, 33,0% eram asiáticos e 6,0% eram negros. A mediana da idade era de 15 anos e a proporção de doentes com dermatite atópica grave (IGA de 4) era de 38,6%.

Os resultados do tratamento de 12 semanas com abrocitinib em adolescentes no MONO-1 e MONO-, e no estudo TEEN são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia em adolescentes à semana 12 no MONO-1 e MONO-2 agrupados, e no TEEN

	MONO-1 e MONO-2 agrupados			TEEN ^d		
	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Placebo	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Placebo
IGA 0 ou 1^a						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2 ^e	41,6 ^e	24,5
IC 95%	(18,1; 44,4)	(10,5; 33,5)	(0,0; 20,2)	(36,1; 56,4)	(31,3; 51,8)	(15,8; 33,2)
EASI-75^b						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0 ^e	68,5 ^e	41,5
IC 95%	(42,2; 70,3)	(30,2; 57,8)	(0,0; 20,2)	(62,9; 81,2)	(58,9; 78,2)	(31,5; 51,4)
PP-NRS4^c						
N	36	42	22	74	76	84
%	61,1	28,6	9,1	55,4 ^e	52,6	29,8
IC 95%	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; EASI = *Eczema Area and Severity Index*; IGA = *Investigator Global Assessment*; N = número de doentes avaliáveis; PP-NRS = *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; QD = uma vez por dia.

- a. Os respondedores IGA eram doentes com uma pontuação IGA de pele “limpa” (0) ou “quase limpa” (1) (numa escala com 5 pontos) e uma redução em relação ao início do estudo ≥ 2 pontos.
- b. Os respondedores EASI-75 eram doentes com uma melhoria $\geq 75\%$ na EASI em relação ao início do estudo.
- c. Os respondedores PP-NRS4 eram doentes com uma melhoria ≥ 4 pontos na PP-NRS em relação ao início do estudo.
- d. Abrocitinib utilizado em associação com terapêutica tópica farmacológica.
- e. Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade *versus* placebo.

Entre os doentes adolescentes que alcançaram resposta após 12 semanas de tratamento e que entraram no estudo de extensão a longo prazo EXTEND, a maioria mantinha a sua resposta à semana 96 de tratamento cumulativo, para ambas as doses de abrocitinib (62% e 78 % para resposta IGA [0 ou 1], 89% e 93% para EASI-75, e 77% e 76% para PP-NRS4 com 100 mg e 200 mg uma vez por dia, respetivamente).

Entre os doentes adolescentes que não alcançaram resposta após 12 semanas de tratamento e que entraram no EXTEND, uma percentagem de doentes alcançou resposta de aparecimento tardio na semana 24 (em relação ao início do estudo) de tratamento contínuo com ambas as doses de abrocitinib (34% e 28% para resposta IGA [0 ou 1], e 41% e 55% para EASI-75 com 100 mg e 200 mg uma vez por dia, respetivamente).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Abrocitinib é bem absorvido com uma absorção oral de mais de 91% e uma biodisponibilidade oral absoluta de aproximadamente 60%. A absorção oral de abrocitinib é rápida, sendo as concentrações plasmáticas de pico alcançadas no prazo de 1 hora. As concentrações plasmáticas de abrocitinib no estado estacionário são alcançadas em 48 horas após a administração uma vez por dia. Tanto a C_{max} como a AUC de abrocitinib aumentaram de forma proporcional à dose até 200 mg. A coadministração de abrocitinib com uma refeição com elevado teor de gordura não teve qualquer efeito clinicamente relevante nas exposições a abrocitinib (a AUC e a C_{max} aumentaram aproximadamente 26% e 29%, respetivamente e o T_{max} foi prolongado em 2 horas). Em estudos clínicos, abrocitinib foi administrado sem ter a alimentação em consideração (ver secção 4.2).

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de abrocitinib é de cerca de 100 L. Aproximadamente 64%, 37% e 29% de abrocitinib e dos seus metabolitos ativos, M1 e M2, em circulação, respetivamente, estão ligados às proteínas plasmáticas. Abrocitinib e os seus metabolitos ativos distribuem-se equitativamente entre os eritrócitos e o plasma.

Biotransformação

O metabolismo *in vitro* de abrocitinib é mediado por múltiplas enzimas CYP, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) e CYP2B6 (~6%). Num estudo com radiomarcação em humanos, abrocitinib foi a espécie mais prevalente na circulação, com 3 metabolitos polares mono-hidroxilados principais identificados como M1 (3-hidroxipropilo), M2 (2-hidroxipropilo) e M4 (pirrolidona pirimidina). No estado estacionário, o M2 e o M4 são metabolitos *major* e o M1 é um metabolito *minor*. Dos 3 metabolitos em circulação, o M1 e o M2 têm perfis de inibição da JAK semelhantes ao de abrocitinib, ao passo que o M4 era farmacologicamente inativo. A atividade farmacológica de abrocitinib é atribuível às exposições às formas não ligadas da molécula original (~60%), bem como do M1 (~10%) e do M2 (~30%) na circulação sistémica. A soma das exposições às formas não ligadas de abrocitinib, M1 e M2, cada uma expressa em unidades molares e ajustada para as potências relativas, é referida como fração ativa de abrocitinib.

Não foram observados efeitos clinicamente significativos de abrocitinib em estudos de interação com substratos de BCRP e OAT3 (por exemplo, rosuvastatina), MATE1/2K (por exemplo, metformina), CYP3A4 (por exemplo, midazolam) e CYP2B6 (por exemplo, efavirenz).

Eliminação

A semivida de eliminação de abrocitinib é de cerca de 5 horas. Abrocitinib é eliminado principalmente por mecanismos de depuração metabólica, com menos de 1% da dose excretada na urina sob a forma de substância ativa inalterada. Os metabolitos de abrocitinib, M1, M2 e M4, são excretados predominantemente na urina e são substratos do transportador OAT3.

Populações especiais

Peso corporal, género, genótipo, raça e idade

O peso corporal, o género, o genótipo CYP2C19/2C9, a raça e a idade não tiveram um efeito clinicamente significativo na exposição a abrocitinib (ver secção 4.2).

Adolescentes (≥ 12 a < 18 anos)

Com base numa análise de farmacocinética da população, não existe uma diferença clinicamente relevante entre as exposições médias no estado estacionário a abrocitinib em doentes adolescentes e adultos para os seus pesos corporais típicos.

Pediátrico (< 12 anos)

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. A farmacocinética de abrocitinib em crianças com menos de 12 anos de idade não foi ainda estabelecida (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Num estudo de compromisso renal, os doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min) e moderado (TFGe entre 30 ml/min e < 60 ml/min) tiveram aumentos de aproximadamente 191% e 110% na AUC_{inf} da fração ativa, respetivamente, comparado a doentes com função renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min) (ver secção 4.2). A farmacocinética de abrocitinib não foi determinada em doentes com compromisso renal ligeiro, contudo, com base nos resultados observados noutros grupos, é de esperar um aumento de até 70% na exposição à fração ativa em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe entre 60 ml/min e < 90 ml/min). O aumento de até 70% não é clinicamente significativo, pois a segurança e a eficácia de abrocitinib nos doentes com dermatite atópica com compromisso renal ligeiro (n = 756) foram comparáveis às da população global em estudos clínicos de Fase 2 e 3. A TFGe em doentes individuais foi calculada recorrendo à fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Abrocitinib não foi estudado em doentes com DRT ou a fazer terapêutica de substituição renal (ver secção 4.2). Em estudos clínicos de Fase 3, abrocitinib não foi avaliado em doentes com dermatite atópica com valores de depuração na creatinina no início do estudo inferiores a 40 ml/min.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) e moderado (Child Pugh B) tiveram, aproximadamente, uma diminuição de 4% e um aumento de 15% na AUC_{inf} da fração ativa, respetivamente, comparado a doentes com função hepática normal. Estas alterações não são clinicamente significativas e não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Em estudos clínicos, abrocitinib não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) (ver secção 4.3) ou em doentes com resultado positivo no rastreio de hepatite B ou C ativa (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

Foi observada diminuição das contagens de linfócitos e diminuição do tamanho e/ou celularidade linfoide de órgãos/tecidos dos sistemas imunitário e hematopoiético em estudos não clínicos, tendo sido atribuídas às propriedades farmacológicas (inibição da JAK) de abrocitinib.

Em estudos de toxicidade até um 1 mês de administração de abrocitinib a ratos com uma idade comparável à idade humana adolescente de ≥ 12 anos, foi observada distrofia óssea microscópica, considerada temporária e reversível e as margens de exposição para as quais não foram encontrados achados ósseos foram de 5,7 a 6,1 vezes a AUC humana para a dose humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg. Não foram observados achados ósseos em ratos com qualquer dose no estudo de

toxicidade com 6 meses de duração (até 25 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg) ou em qualquer um dos estudos de toxicidade em macacos *cynomolgus* (comparáveis à idade humana de ≥ 8 anos; até 30 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg).

Genotoxicidade

Abrocitinib foi não mutagénico no ensaio de mutagenicidade bacteriana (ensaio de Ames). Não foi aneugénico ou clastogénico com base nos resultados do ensaio do micronúcleo *in vivo* em medula óssea de rato.

Carcinogenicidade

Não foi observada evidência de tumorigenicidade em ratinhos Tg.rash2 com 6 meses aos quais foram administradas doses orais de abrocitinib de até 75 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia a fêmeas e machos, respetivamente. No estudo de carcinogenicidade com 2 anos de duração, foi observada uma incidência superior de timomas benignos nos ratos fêmea com a dose mais baixa testada. Assim sendo, foi definido um nível mínimo com efeitos adversos observáveis (LOAEL) nas fêmeas para exposições iguais a 0,6 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg. Nos machos, o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) foi definido para exposições iguais a 13 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg. A relevância dos timomas benignos para os seres humanos é desconhecida.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Abrocitinib não tem efeitos na fertilidade masculina ou na espermatogénese. Abrocitinib provocou efeitos na fertilidade feminina (menor índice de fertilidade, menos corpos lúteos e locais de implantação e perdas pós-implantação), mas não foram observados efeitos na fertilidade para exposições iguais a 1,9 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg. Os efeitos reverteram 1 mês após a cessação do tratamento.

Não foram observadas malformações fetais em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos ou coelhos. Num estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhas, foram observados efeitos na sobrevivência embriofetal com a dose mais baixa testada com exposições iguais a 0,14 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg. Foi observado um aumento da incidência nas ninhadas de não ossificação das falanges e tarsos dos membros traseiros e das falanges dos membros dianteiros, com os efeitos nas falanges dos membros dianteiros a serem observados com exposições iguais a 0,14 vezes a AUC não ligada humana para a DHMR de 200 mg.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em fêmeas de rato prenhas, embora tenha sido observado um aumento da letalidade embriofetal, a mesma não foi observada com exposições iguais a 10 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg. Foi observado um aumento da incidência de variações esqueléticas, tais como 13^a costelas curtas, redução dos processos ventrais, espessamento das costelas e metatarsos não ossificados nos fetos, não tendo estas variações sido observadas com exposições iguais a 2,3 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em fêmeas de rato prenhas, as progenitoras tiveram distocia com parturição prolongada, as crias tinham pesos corporais inferiores e menor sobrevivência pós-natal. Não foi observada toxicidade materna ou do desenvolvimento nas progenitoras ou nas crias com exposições iguais a 2,3 vezes a AUC humana para a DHMR de 200 mg.

A administração de abrocitinib a ratos juvenis com início no dia 10 do período pós-natal (equiparável a seres humanos com 3 meses de idade) resultou em achados ósseos macroscópicos e microscópicos adversos, incluindo má rotação das patas, fraturas e/ou anomalias da cabeça do fêmur. A administração de abrocitinib a ratos juvenis com início no dia 21 do período pós-natal e posteriormente (equiparável a seres humanos com 2 anos de idade ou mais) não foi associada a achados ósseos macroscópicos ou microscópicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460i)
Hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341ii)
Carboximetilamido sódico
Esterato de magnésio (E470b)

Película de revestimento

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cibinco 50 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) e fecho de polipropileno contendo 14 ou 30 comprimidos revestidos por película.

Blister de cloreto de polivinilídeno (PVDC) selado com película de alumínio contendo 7 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 14, 28 ou 91 comprimidos revestidos por película.

Cibinco 100 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de PEAD e fecho de polipropileno contendo 14 ou 30 comprimidos revestidos por película.

Blister de PVDC selado com película de alumínio contendo 7 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 14, 28 ou 91 comprimidos revestidos por película.

Cibinco 200 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de PEAD e fecho de polipropileno contendo 14 ou 30 comprimidos revestidos por película.

Blister de PVDC selado com película de alumínio contendo 7 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 14, 28 ou 91 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cibinco 50 mg comprimidos revestidos por película

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

Cibinco 100 mg comprimidos revestidos por película

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

Cibinco 200 mg comprimidos revestidos por película

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de dezembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de abrocitinib em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modo de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional tem como objetivo aumentar a consciencialização acerca das preocupações de segurança do medicamento, incluindo as infecções (incluindo herpes zoster e infecções graves e oportunistas), tromboembolismo venoso (TEV), neoplasias malignas, acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) e toxicidade embriofetal após exposição *in utero*.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-Membro no qual abrocitinib é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem abrocitinib têm acesso e/ou recebem os seguintes pacotes educacionais:

O material educacional para o médico deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Folheto Informativo
- A Brochura para o prescritor
- O Cartão do Doente (CD)

A brochura para o médico prescritor deve conter os seguintes elementos-chave:

- Incluir uma secção sobre abrocitinib que descreva a indicação e a posologia.
- Informação para os profissionais de saúde informarem os doentes acerca da importância do CD.
- Utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos
 - Informação para reforçar os riscos nestes doentes e a utilização da dose de 100 mg
- *Infeções (incluindo herpes zoster e infeções graves e oportunistas)*
 - Descrever que Cibinco não pode ser utilizado em doentes com infeções sistémicas graves ativas.
 - Informação sobre o risco de infeções durante o tratamento com Cibinco.
 - Detalhes sobre como reduzir o risco de infeção com medidas clínicas específicas (que parâmetros laboratoriais devem ser utilizados para iniciar Cibinco, rastreio da TB, rastreio das hepatites B e C, fazer com que os doentes sejam imunizados de acordo com o plano nacional de vacinação e a interrupção temporária de Cibinco caso uma infeção não esteja a responder à terapêutica padrão até à sua resolução).
 - Informação declarando que a utilização de vacinas vivas atenuadas, deve ser evitada imediatamente antes ou durante o tratamento, juntamente com exemplos de vacinas vivas atenuadas.
 - Informação a recomendar que os fatores de risco para infeções devem ser considerados quando se prescreve abrocitinib, incluindo a idade avançada e a diabetes.
- *TEV*
 - Informação a descrever o risco de TEV durante o tratamento com Cibinco.
 - Exemplos de fatores de risco que podem colocar os doentes em risco acrescido para TEV e os doentes para os quais é necessária cautela ao utilizar abrocitinib.
 - Informação sobre a necessidade de que os doentes sejam reavaliados periodicamente quanto a alterações do risco para TEV.
 - Informação sobre a resposta caso ocorram características clínicas de TEV incluindo a necessidade de avaliação imediata e de descontinuação de Cibinco.
- *Neoplasias malignas*
 - Informação para descrever que, nos doentes com risco elevado de neoplasias malignas, abrocitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas, com exemplos de quem pode estar em risco.
 - Aviso acerca da necessidade de exames periódicos da pele para os doentes.
- *MACE*
 - Informação a descrever que, em doentes com alto risco para MACE, abrocitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas, com exemplos de quem pode estar em risco.
 - Informação sobre como os lípidos devem ser monitorizados antes de iniciar a terapêutica, após 4 semanas de tratamento e, posteriormente, de acordo com as orientações clínicas. Os lípidos devem ser controlados de acordo com as orientações clínicas.
- *Toxicidade embriofetal após exposição in utero*
 - Informação sobre o facto de que a quantidade de dados sobre a utilização de Cibinco em mulheres grávidas é inexistente ou limitada.
 - Detalhes sobre como reduzir o risco de exposição durante a gravidez para as mulheres com potencial para engravidar, baseado no seguinte: Cibinco é contraindicado durante a gravidez; as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar

métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 1 mês após a cessação da administração oral de Cibinco e as doentes devem ser alertadas para informarem o seu profissional de saúde imediatamente se pensarem que estão grávidas ou se a gravidez for confirmada.

O pacote informativo para o doente deve conter:

- O Folheto Informativo
- O Cartão do Doente
- **O cartão do doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:
 - Dados de contacto do médico prescritor de Cibinco.
 - Informação indicando que o doente deve trazer o CD sempre consigo e que o deve mostrar aos profissionais de saúde envolvidos no seu tratamento (ou seja, não prescritores de Cibinco, profissionais de serviços de urgência, etc.).
 - Informação a descrever Cibinco (ou seja, o que é e para que é utilizado).
 - Risco de infecções:
 - Descrição dos sinais/sintomas de infecções para os quais o doente precisa de estar atento, para que possa procurar assistência do seu profissional de saúde.
 - Informação para alertar os doentes e os seus profissionais de saúde acerca do risco da administração de vacinas vivas imediatamente antes e durante a terapêutica com Cibinco, com exemplos de vacinas vivas.
 - Risco de coágulos de sangue nas veias e nos pulmões:
 - Descrição dos sinais/sintomas de coágulos de sangue nas veias (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar), para os quais o doente precisa de estar atento, para que possa procurar assistência imediata do seu profissional de saúde.
 - Risco de doença cardíaca:
 - Descrição dos sinais/sintomas de doença cardíaca, para os quais o doente precisa de estar atento, para que possa procurar assistência imediata do seu profissional de saúde.
 - Aviso acerca do risco de cancro. Relativamente ao cancro da pele, lembrete para que o doente informe o seu médico se notar qualquer novo crescimento na pele.
 - Descrição de riscos específicos para a consciencialização do doente e dos profissionais de saúde envolvidos no seu tratamento, incluindo:
 - A necessidade de monitorização laboratorial, incluindo o colesterol elevado.
 - Um lembrete para utilizar métodos contraceptivos, que Cibinco é contraindicado durante a gravidez e para informar o respetivo profissional de saúde, se a doente engravidar enquanto estiver a tomar Cibinco.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA PARA A EMBALAGEM BLISTER E RÓTULO DO FRASCO PARA 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

CibinQo 50 mg comprimidos revestidos por película
abrocitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de abrocitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada (ver o folheto para mais informações).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Blisters

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
91 comprimidos revestidos por película

Frasco

14 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Não dividir, esmagar ou mastigar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**Blisters**

EU/1/21/1593/003 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1593/004 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1593/005 91 comprimidos revestidos por película

Frasco

EU/1/21/1593/001 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1593/002 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Cibinco 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA COMPRIMIDOS DE 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cibinqo 50 mg comprimidos revestidos por película
abrocitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG (como o logótipo do titular da AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA PARA A EMBALAGEM BLISTER E RÓTULO DO FRASCO PARA 100 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cibinqo 100 mg comprimidos revestidos por película
abrocitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de abrocitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada (ver o folheto para mais informações).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Blisters**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
91 comprimidos revestidos por película

Frasco

14 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Não dividir, esmagar ou mastigar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**Blisters**

EU/1/21/1593/008 14 comprimidos revestidos por película

EU/1/21/1593/009 28 comprimidos revestidos por película

EU/1/21/1593/010 91 comprimidos revestidos por película

Frasco

EU/1/21/1593/006 14 comprimidos revestidos por película

EU/1/21/1593/007 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Cibinquo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA COMPRIMIDOS DE 100 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cibinqo 100 mg comprimidos revestidos por película
abrocitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG (como o logótipo do titular da AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA PARA A EMBALAGEM BLISTER E RÓTULO DO FRASCO PARA 200 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cibinqo 200 mg comprimidos revestidos por película
abrocitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de abrocitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada (ver o folheto para mais informações).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Blisters**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
91 comprimidos revestidos por película

Frasco

14 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Não dividir, esmagar ou mastigar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blisters

EU/1/21/1593/013 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1593/014 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1593/015 91 comprimidos revestidos por película

Frasco

EU/1/21/1593/011 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1593/012 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Cibinquo 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA COMPRIMIDOS DE 200 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cibinqo 200 mg comprimidos revestidos por película
abrocitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG (como o logótipo do titular da AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg., Ter., Qua., Qui., Sex., Sáb., Dom.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Cibinco 50 mg comprimidos revestidos por película
Cibinco 100 mg comprimidos revestidos por película
Cibinco 200 mg comprimidos revestidos por película

abrocitinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Para além deste folheto, o seu médico irá dar-lhe um cartão do doente, que contém informação de segurança importante que precisa de saber. Traga este cartão sempre consigo.

O que contém este folheto:

1. O que é Cibinco e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cibinco
3. Como tomar Cibinco
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cibinco
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cibinco e para que é utilizado

Cibinco contém a substância ativa abrocitinib. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da Janus cinase, que ajudam a reduzir a inflamação. Atua reduzindo a atividade de uma enzima do organismo chamada “Janus cinase”, que está envolvida na inflamação.

Cibinco é utilizado para tratar adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com dermatite atópica, também designada por eczema atópico, moderada a grave. Ao reduzir a atividade da enzima Janus cinase, Cibinco atenua a comichão e a inflamação da pele. Isto, por sua vez, ajuda a reduzir as perturbações do sono e outras consequências do eczema atópico, tais como a ansiedade ou depressão e melhora a qualidade de vida global.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cibinco

Não tome Cibinco

- se tem alergia a abrocitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infecção grave ativa, incluindo tuberculose.
- se tem problemas graves de fígado.
- se está grávida ou a amamentar (ver secção ”Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes e durante o tratamento com Cibinco se:

- tem uma infecção ou se contrair infecções com frequência. Informe o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sentir mais cansaço do que é habitual ou problemas dentários, pois podem ser sinais de infecção. Cibinco pode reduzir a capacidade do seu organismo para combater as infecções e pode agravar uma infecção existente ou aumentar a probabilidade de contrair uma infecção nova. Se tem diabetes ou 65 anos de idade ou mais, poderá ter uma maior probabilidade de contrair infecções.
- tem ou já teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com tuberculose. O seu médico vai testá-lo quanto à tuberculose antes de iniciar Cibinco e poderá repetir o teste durante o tratamento.
- alguma vez teve uma infecção pelo vírus do herpes (zona), pois Cibinco pode permitir que reapareça. Informe o seu médico que tiver uma erupção na pele dolorosa com bolhas, pois pode ser um sinal de zona.
- alguma vez teve hepatite B ou hepatite C.
- recebeu recentemente ou planeia receber uma vacina (imunização) – isto é porque determinadas vacinas (as vacinas vivas) não são recomendadas durante a utilização de Cibinco.
- teve anteriormente coágulos de sangue nas veias das pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar) ou se tem um risco aumentado de desenvolver estes problemas (por exemplo, foi submetido recentemente a uma grande cirurgia, se utiliza contraceptivos hormonais/terapêutica hormonal de substituição, se foi identificado um defeito da coagulação em si ou nos seus familiares próximos). O seu médico vai conversar consigo sobre se Cibinco é apropriado para si. Informe o seu médico se, subitamente, ficar com falta de ar ou dificuldade em respirar, tiver dor no peito ou dor na parte superior das costas, inchaço nas pernas ou braços, dor ou sensibilidade nas pernas ou vermelhidão ou descoloração nas pernas ou braços, pois podem ser sinais de coágulos de sangue nas veias.
- tem ou teve problemas de coração, pois o seu médico vai conversar consigo sobre se Cibinco é apropriado para si.
- tem ou teve cancro, fuma ou fumou no passado, pois o seu médico vai conversar consigo sobre se Cibinco é apropriado para si.
- Foi observado cancro de pele não melanoma em doentes a tomar Cibinco. O seu médico poderá recomendar que seja submetido a exames regulares à pele enquanto estiver a tomar Cibinco. Se aparecerem novas lesões na pele durante ou após o tratamento ou se o aspetto de lesões existentes se alterar, informe o seu médico.

Análises de monitorização adicionais

O seu médico vai pedir análises ao sangue antes e durante o tratamento com Cibinco e poderá ajustar o seu tratamento, se for necessário.

Crianças

Este medicamento não está aprovado para utilização em crianças com menos de 12 anos de idade porque a segurança e os benefícios de Cibinco neste grupo etário ainda não foram estabelecidos.

Outros medicamentos e Cibinco

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cibinco se estiver a tomar alguns dos medicamentos para tratar:

- infecções fúngicas (tais como, fluconazol), depressão (tais como, fluoxetina ou fluvoxamina), AVC (acidente vascular cerebral) (tais como, ticlopidina), pois podem aumentar os efeitos indesejáveis de Cibinco.
- refluxo ácido no estômago (tais como, antiácidos, famotidina ou omeprazol), pois podem reduzir a quantidade de Cibinco no sangue.
- depressão (tais como citalopram, clobazam ou escitalopram), pois Cibinco pode aumentar os seus efeitos.
- neurofibromatose tipo 1 (tais como selumetinib), pois Cibinco pode aumentar os seus efeitos.

- insuficiência cardíaca (tais como, digoxina) ou AVC (tais como, dabigatran), pois Cibinco pode aumentar os seus efeitos.
- convulsões (tais como S-mefenitoína), pois Cibinco pode aumentar os seus efeitos.
- AVC (tais como clopidogrel), pois Cibinco pode diminuir os seus efeitos.
- asma, artrite reumatoide ou dermatite atópica (tais como terapêuticas com anticorpos biológicos, medicamentos que controlam a resposta imune do organismo tais como, ciclosporina, outros inibidores da Janus cinase tais como, baricitinib, upadacitinib), pois podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis.

O seu médico pode dizer-lhe para evitar utilizar ou parar de tomar Cibinco se estiver a tomar alguns dos medicamentos para tratar:

- tuberculose (tais como, rifampicina), convulsões ou crises (tais como, fenitoína), cancro da próstata (tais como, apalutamida, enzalutamida) ou infecção pelo VIH (tais como, efavirenz), pois podem reduzir a eficácia de Cibinco.

Se alguma das situações acima mencionadas se aplica a si ou se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cibinco.

Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Contraceção nas mulheres

Se é uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento com Cibinco e, pelo menos, um mês após a sua última dose do tratamento. O seu médico pode aconselhá-la sobre métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

Não utilize Cibinco se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar pois pode ser prejudicial para o feto. Informe o seu médico imediatamente se engravidar ou pensar que pode ter engravidado durante o tratamento.

Amamentação

Não utilize Cibinco durante a amamentação, pois desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno e se afeta o bebé. Deve decidir em conjunto com o seu médico se vai amamentar ou utilizar este medicamento.

Fertilidade

Cibinco pode causar uma redução temporária da fertilidade em mulheres em idade fértil. Este efeito é reversível após a interrupção do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Cibinco sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

Cibinco contém lactose mono-hidratada e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Idosos

Os doentes com 65 anos de idade ou mais podem ter um risco aumentado de infecções, ataque cardíaco ou de alguns tipos de cancro. O seu médico poderá decidir que Cibinco não é adequado para si.

3. Como tomar Cibinco

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Cibinco é um comprimido tomado por via oral. Poderá ser utilizado com outros medicamentos para o eczema que aplicam na pele ou poderá ser utilizado isolado.

A dose inicial recomendada para adultos e adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade) que pesam, pelo menos, 59 kg é de 100 mg ou de 200 mg uma vez por dia, tal como receitado pelo seu médico. O seu médico poderá aumentar ou diminuir a sua dose, dependendo da forma como o medicamento está a atuar.

Alguns doentes necessitam de uma dose inicial mais baixa e o seu médico poderá receitar-lhe 100 mg uma vez por dia, se:

- tiver 65 anos de idade ou mais.
- tiver uma determinada história clínica ou condição médica.
- é um adolescente (dos 12 aos 17 anos de idade) que pesa entre 25 kg e 58 kg.

Se tem problemas de rins considerados moderados a graves ou se lhe receitaram determinados medicamentos, a dose inicial pode ser de 50 mg ou 100 mg uma vez por dia. A dose inicial que vai receber será baseada nas suas necessidades e na sua história clínica ou problema de saúde, por conseguinte, deve tomar sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

Após iniciar o tratamento, o seu médico pode ajustar a dose com base no grau de eficácia do medicamento e em quaisquer efeitos indesejáveis que possa ter. Se o medicamento estiver a funcionar bem, a dose poderá ser reduzida. O tratamento também poderá ser interrompido temporária ou permanentemente se as análises ao sangue revelarem contagens baixas de glóbulos brancos ou de plaquetas.

Se está a tomar Cibinco há 24 semanas e continua sem ter qualquer melhoria, o seu médico poderá decidir parar o tratamento de forma permanente.

Deve engolir o comprimido inteiro com água. Não divida, esmague ou mastigue o comprimido antes de o engolir, pois pode alterar a quantidade de medicamento que entra para a corrente sanguínea.

Pode tomar os comprimidos com ou sem alimentos. Caso se sinta enjoado (náuseas) quando toma o comprimido, tomá-lo com alimentos poderá ajudar. Para o ajudar a lembrar-se de tomar o medicamento, sugere-se que o tome à mesma hora todos os dias.

Se tomar mais Cibinco do que deveria

Se tomar mais Cibinco do que deveria, contacte o seu médico. Poderá ter alguns dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Cibinco

- Caso se esqueça de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, a menos que a próxima dose deva ser tomada daí a menos de 12 horas.
- Se faltarem menos de 12 horas para tomar a próxima dose, omita a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Cibinco

Não deve parar de tomar Cibinco sem falar antes com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Fale com o seu médico e procure assistência médica imediatamente se tiver quaisquer sinais de:

- Zona (herpes zoster), uma erupção na pele dolorosa com bolhas e febre
- Coágulos de sangue nos pulmões, pernas ou pélvis com sintomas tais como uma perna inchada dolorosa, dor no peito ou falta de ar

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Sentir-se enjoado (náuseas)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Herpes labial e outros tipos de infecções pelo *herpes simplex*
- Vômitos
- Dor de barriga
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Acne
- Aumento de uma enzima chamada creatina fosfocinase, revelado por uma análise ao sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pneumonia (infecção dos pulmões)
- Contagem baixa de plaquetas revelada por uma análise ao sangue
- Contagem baixa de glóbulos brancos revelada por uma análise ao sangue (linfócitos e neutrófilos)
- Nível elevado de gordura (colesterol) no sangue revelado por uma análise ao sangue (ver secção 2 “Advertências e precauções”)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cibinqo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no frasco e na película do blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cibinquo

- A substância ativa é abrocitinib.
Cada comprimido de 50 mg contém 50 mg de abrocitinib.
Cada comprimido de 100 mg contém 100 mg de abrocitinib.
Cada comprimido de 200 mg contém 200 mg de abrocitinib.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460i), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341ii), carboximetilamido sódico, estearato de magnésio (E470b).
Película de revestimento: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), lactose mono-hidratada, macrogol (E1521), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172) (ver secção 2 “Cibinquo contém lactose e sódio).

Qual o aspeto de Cibinquo e conteúdo da embalagem

Cibinquo 50 mg comprimidos são comprimidos ovais, cor-de-rosa, com aproximadamente 11 mm de comprimento e 5 mm de largura, com “PFE” gravado numa face e “ABR 50” na outra.

Cibinquo 100 mg comprimidos são comprimidos redondos, cor-de-rosa, com aproximadamente 9 mm de diâmetro, com “PFE” gravado numa face e “ABR 100” na outra.

Cibinquo 200 mg comprimidos são comprimidos ovais, cor-de-rosa, com aproximadamente 18 mm de comprimento e 8 mm de largura, com “PFE” gravado numa face e “ABR 200” na outra.

Os comprimidos de 50 mg, 100 mg e 200 mg são fornecidos em blisters de cloreto de polivinilideno (PVDC) selados com película de alumínio ou frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno. Cada embalagem blister contém 14, 28 ou 91 comprimidos. Cada frasco contém 14 ou 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg IM Breisgau
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel.: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Tηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Tηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija

Tel: + 371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0) 800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para abrocitinib, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Atendendo aos dados disponíveis sobre neutropenia, dois casos notificados com suspensão e reexposição positivas, bem como duas notificações adicionais com suspensão positiva em conjunto com dados de ensaios clínicos e dados de ensaios não clínicos nos quais o efeito na contagem de neutrófilos foi observado em ratos e o potencial efeito da classe, o PRAC concluiu que a informação do medicamento abrocitinib deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da autorização de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a abrocitinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) abrocitinib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado.