ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con película
Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de abrocitinib.

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 1,37 mg de lactosa monohidrato.

Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de abrocitinib.

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 2,73 mg de lactosa monohidrato.

Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de abrocitinib.

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 5,46 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido ovalado de color rosa, de aproximadamente 11 mm de largo y 5 mm de ancho, grabado con “PFE” en una cara y “ABR 50” en la otra.

Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido redondo de color rosa, de aproximadamente 9 mm de diámetro, grabado con “PFE” en una cara y “ABR 100” en la otra.

Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido ovalado de color rosa, de aproximadamente 18 mm de largo y 8 mm de ancho, grabado con “PFE” en una cara y “ABR 200” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cibinqo está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 100 mg o 200 mg una vez al día en función de las características individuales del paciente:

- Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasias malignas (ver sección 4.4). Si el paciente no responde adecuadamente a 100 mg una vez al día, se puede aumentar la dosis a 200 mg una vez al día.
- Una dosis de 200 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes que no tienen un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas con alta carga de la enfermedad o para pacientes con una respuesta inadecuada a 100 mg una vez al día. Tras el control de la enfermedad, la dosis debe reducirse a 100 mg una vez al día. Si no se mantiene el control de la enfermedad después de la reducción de la dosis, se puede considerar un nuevo tratamiento con 200 mg una vez al día. En los adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con un peso corporal de 25 kg a <59 kg, se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día. Si el paciente no responde adecuadamente a la dosis de 100 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a 200 mg una vez al día. En los adolescentes con un peso corporal de al menos 59 kg, puede ser adecuada una dosis inicial de 100 mg o 200 mg una vez al día.

Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

Cibinqo se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Seguimiento de parámetros analíticos

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb).	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es < 50 × 10^3/mm^3.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es < 0,5 × 10^3/mm^3 y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es < 1 × 10^3/mm^3 y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es < 8 g/dl y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Se debe vigilar a los pacientes de acuerdo a las guías clínicas para la hiperlipidemia.

Inicio del tratamiento
No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con un recuento de plaquetas < 150 × 10^3/mm^3, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) < 0,5 × 10^3/mm^3, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,2 × 10^3/mm^3 o con un valor de hemoglobina < 10 g/dl (ver sección 4.4).

Interrupción de la dosis
Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección (ver sección 4.4).

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros analíticos tal y como se describe en la tabla 1.

Dosis olvidadas
Si se olvida una dosis, se debe recomendar a los pacientes que tomen esa dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

Interacciones
En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día (ver sección 4.5).

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína) (ver sección 4.5).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a < 90 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg (ver sección 5.2).

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada
Para pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 100 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cibinqo en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náuseas, la ingesta de comprimidos con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infecciones sistémicas graves activas, incluida la tuberculosis (TB) (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes: -de 65 años de edad y mayores; -con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado); -con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).

Infecciones/infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía (ver sección 4.8).

Dado que existe una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en las poblaciones diabéticas en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver sección 4.2).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con una infección sistémica grave activa (ver sección 4.3).

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan estado expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección grave u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas, o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento habitual.

Tuberculosis
Se observó tuberculosis en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de cribado de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el cribado anual de pacientes en zonas muy endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa (ver sección 4.3). Para los pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar el tratamiento.

Reactivación viral
En los estudios clínicos se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) (ver sección 4.8). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes a los que se les administró 200 mg, de 65 años o más, con antecedentes médicos de herpes zóster, con un RAL $< 1 \times 10^3/mm^3$ confirmado antes del acontecimiento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio (ver sección 4.8). Si un paciente presenta una infección por herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que remita la infección.

El cribado de la hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos (ver sección 5.2). Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de

superficie del VHB, positivo para anticuerpos frente al núcleo del VHB y positivo para anticuerpos frente a la superficie del VHB. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC). Los pacientes negativos para el ADN del VHB o por debajo del LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les vigiló el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib (ver sección 4.8).

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de TEV dependiente de la dosis, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se observó una tasa más alta de TEV con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas (ver también la sección 4.4 “Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE)” y “Neoplasias malignas”), abrocitinib solo se debe usar si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

Abrocitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación.

Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con abrocitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con abrocitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

Se han observado MACE en pacientes que toman abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular

aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, abrocitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Se han notificado casos de linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM), con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF.

Se observó una tasa más alta de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma, CPNM) con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado o con otros factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actuales o con antecedentes de neoplasias malignas), abrocitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes que reciben abrocitinib. Se recomienda el examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos con un mayor riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Se observaron RAL < $0,5 \times 10^3/mm^3$ y recuento de plaquetas < $50 \times 10^3/mm^3$ confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos (ver sección 4.8). No se debe iniciar el tratamiento con abrocitinib en pacientes con un recuento de plaquetas < $150 \times 10^3/mm^3$, un RAL < $0,5 \times 10^3/mm^3$, un RAN < $1,2 \times 10^3/mm^3$ o que tengan un valor de hemoglobina < 10 g/dl (ver sección 4.2). Se debe vigilar el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual del paciente (ver tabla 1).

Lípidos

Se han notificado aumentos dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo (ver sección 4.8). Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe vigilar y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anómalos según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares conocidos asociados con la hiperlipidemia.

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años o más abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años o más tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de infección por herpes zóster en pacientes de

65 años o más fue mayor que la de los pacientes más jóvenes (ver sección 4.8). Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK), abrocitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes como, por ejemplo, la ciclosporina u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK). No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Excipientes

Lactosa monohidrato
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la farmacocinética de abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9 y, en menor medida, por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, las exposiciones de abrocitinib y/o sus metabolitos activos pueden verse afectadas por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y transportador. Los ajustes de dosis, según corresponda, se describen en la sección 4.2.

Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP2C19 y moderado del CYP3A) o fluconazol (un inhibidor potente del CYP2C19 y moderado del CYP2C9 y CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib (ver sección 5.2) aumentó en un 91% y un 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia (ver sección 4.2).

Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina, un potente inductor de las enzimas CYP, dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente un 56% (ver sección 4.2).

Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con probenecid, un inhibidor del OAT3, la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó en aproximadamente un 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario un ajuste de la dosis.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H2, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

Posibilidad de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción con anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (un sustrato de la P-gp) con una dosis única de abrocitinib 200 mg aumentó el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de dabigatrán en aproximadamente un 53% y un 40%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp. Se debe tener precaución con sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, por ejemplo, digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la enzima CYP2C19. . La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 10 mg de omeprazol aumentó el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de omeprazol en aproximadamente un 189% y un 134%, respectivamente, lo que indica que abrocitinib es un inhibidor moderado de la enzima CYP2C19. Se debe tener precaución cuando se utiliza abrocitinib de forma concomitante con medicamentos de índice terapéutico estrecho que son metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 (p. ej., S-mefenitoína y clopidogrel). Puede ser necesario ajustar la dosis de otros medicamentos metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 según la información del producto (p. ej., citalopram, clobazam, escitalopram y selumetinib).

La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 100 mg de cafeína aumentó el AUC_{inf} de la cafeína en un 40% sin efecto sobre la $C_{máx}$, lo que sugiere que abrocitinib es un inhibidor leve de la enzima CYP1A2. No se puede recomendar un ajuste de dosis general.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la dosis final de Cibinqo. Se debe recomendar la planificación y la prevención del embarazo en mujeres en edad fértil.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que abrocitinib produce letalidad embriofetal en ratas y conejas gestantes, variaciones esqueléticas en los fetos de

ratas y conejas gestantes, y afecta al parto y al desarrollo peri/posnatal en ratas (ver sección 5.3). Cibinqo está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se excretó en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes y Cibinqo está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Según los hallazgos en ratas, la administración oral de Cibinqo puede dar lugar a una reducción temporal de la fertilidad en mujeres en edad fértil. Los efectos sobre la fertilidad de las ratas hembra fueron reversibles 1 mes después de suspender la administración oral de abrocitinib (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cibinqo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son náuseas (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre (3,8%), vómitos (3,5%), mareos (3,4%) y dolor abdominal superior (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En los estudios clínicos de dermatitis atópica se administró abrocitinib a un total de 3 848 pacientes. Entre ellos, a 3 050 pacientes (lo que representa 5 166 pacientes-año de exposición) se les integró para el análisis de seguridad. El análisis de seguridad integrado incluyó a 1 997 pacientes que recibían una dosis constante de abrocitinib 200 mg y 1 053 pacientes que recibían una dosis constante de abrocitinib 100 mg. Hubo 2 013 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de dermatitis atópica presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Herpes simple[a] Herpes zóster[b]	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia[c]
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso[d]
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos Dolor abdominal superior	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfoquinasa > 5 × LSN[e]	

a. El herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
b. El herpes zóster incluye el herpes zóster oftálmico.
c. La hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
d. Tromboembolismo venoso incluye embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.
e. Incluye cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos (ver texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones
En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones en los grupos de 200 mg y 100 mg en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster implicaron a un solo dermatoma y no fueron graves. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,70 por 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg de abrocitinib y 0,96 por 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg de abrocitinib), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no graves. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con pautas posológicas constantes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes a los que se les administró abrocitinib 200 mg (4,36 por 100 pacientes-año) fue superior a la de los pacientes a los que se les administró 100 mg (2,61 por 100 pacientes-año). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas en pacientes de 65 años o más (CR 1,76), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (CR 3,41), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio del estudio (CR 1,17) y un RAL < $1,0 \times 10^3/mm^3$ confirmado antes del acontecimiento de herpes zóster (CR 2,18) (ver sección 4.4).

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con pautas posológicas constantes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,20 por 100 pacientes-año tratados con 100 mg y de 2,46 por 100 pacientes-año tratados con 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía (ver sección 4.4).

Tromboembolismo venoso
Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con pautas posológicas constantes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,21 por 100 pacientes-año con 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año con 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,06 por 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg (ver sección 4.4).

Trombocitopenia
En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con una disminución en el recuento de plaquetas relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas recuperó el valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de $< 50 \times 10^3/mm^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con pautas posológicas constantes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de recuentos de plaquetas confirmados de $< 50 \times 10^3/mm^3$ fue de 0,15 por 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por 100 pacientes-año para 100 mg, la mayoría al cabo de 4 semanas. Los pacientes de 65 años de edad o más tuvieron una tasa más alta de recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^3/mm^3$ (ver sección 4.4).

Linfopenia
En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con pautas posológicas constantes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de RAL confirmados de $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ fue de 0,34 por 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por 100 pacientes-año para 100 mg; la tasa más alta se observó en pacientes de 65 años o más (ver sección 4.4).

Aumento de lípidos
En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento relacionado con la dosis en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con la hiperlipidemia se produjeron en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg, el 0,6% de los pacientes tratados con 200 mg y el 0% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK)
En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ($> 5 \times$ LSN) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib, respectivamente. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

Náuseas
En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo y en el 6,3% y el 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg de Cibinqo, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas se produjo en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. Entre los pacientes con náuseas, el 63,5% de los pacientes presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve a moderada.

Población pediátrica

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 1 326,1 pacientes-año. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Cibinqo se administró en estudios clínicos hasta una dosis oral única de 800 mg y 400 mg al día durante 28 días. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas a dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8). El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. No existe un antídoto específico para la sobredosis con este medicamento.

Los datos de farmacocinética en voluntarios adultos sanos con una dosis oral única de hasta 800 mg incluida, indican que se espera que más del 90% de la dosis administrada se elimine en 48 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, tratamiento de la dermatitis, excluyendo corticoides; código ATC: D11AH08

Mecanismo de acción

Abrocitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK)1. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales que se generan de las interacciones entre citoquinas o factores de crecimiento y sus receptores en la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función de las células inmunitarias. Las JAK fosforilan y activan los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) que modulan la actividad intracelular, incluida la expresión génica. La inhibición de JAK1 modula las vías de transducción de señales evitando la fosforilación y activación de STAT.

En los ensayos bioquímicos, abrocitinib tiene selectividad por JAK1 sobre las otras 3 isoformas de JAK: JAK2 (28 veces), JAK3 (> 340 veces) y tirosina quinasa 2 (TYK2, 43 veces). En el entorno celular, inhibe preferentemente la fosforilación de STAT producida por citoquinas mediante parejas de señalización que implican a JAK1, y evita la señalización de las parejas JAK2/JAK2 o JAK2/TYK2. Actualmente se desconoce la relevancia de la inhibición enzimática selectiva de las enzimas JAK específicas sobre los efectos clínicos.

Efectos farmacodinámicos

Biomarcadores clínicos
El tratamiento con abrocitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de los biomarcadores séricos de inflamación en la dermatitis atópica [interleuquina-31 (IL-31), interleuquina-22 (IL-22), recuento de eosinófilos y quimioquina activada y regulada del timo (TARC)], vía de transducción de señales de JAK1 [recuento de células NK y proteína 10 inducida por interferón

gamma (IP-10)] o ambas [proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus)]. Estos cambios fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

La media del recuento absoluto de linfocitos aumentó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con abrocitinib y volvió al valor inicial en el mes 9 de tratamiento. La mayoría de los pacientes mantuvieron un RAL dentro del intervalo de referencia. El tratamiento con abrocitinib se relacionó con un aumento dependiente de la dosis en los recuentos de células B y una disminución dependiente de la dosis en los recuentos de células NK. Se desconoce la importancia clínica de estos cambios sobre los recuentos de linfocitos B y células NK.

Electrofisiología cardíaca
El efecto de abrocitinib sobre el intervalo QTc se exploró en pacientes que recibieron una dosis supraterapéutica única de 600 mg de abrocitinib en un estudio exhaustivo del QT controlado con placebo y con control positivo. Se observó un efecto de prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración de abrocitinib; la media (intervalo de confianza del 90%) del aumento del intervalo QTc fue de 6,0 (4,52; 7,49) ms, lo que indica la ausencia de un efecto clínicamente relevante de abrocitinib sobre el intervalo QTc a la dosis evaluada.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de abrocitinib en monoterapia y en combinación con tratamientos tópicos con medicamentos de base durante 12-16 semanas se evaluaron en 1616 pacientes en 3 estudios pivotales en fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (MONO-1, MONO-2 y COMPARE). Además, se evaluó la eficacia y seguridad de abrocitinib en monoterapia durante 52 semanas (con la opción de tratamiento de rescate en los pacientes que empeoraran) en 1233 pacientes en un estudio de inducción en fase 3, retirada aleatorizada, doble ciego y controlado con placebo (REGIMEN). Los pacientes de estos 4 estudios tenían 12 años de edad o más y padecían dermatitis atópica de moderada a grave según la puntuación de la evaluación global del investigador (IGA, por sus siglas en inglés) ≥ 3, la puntuación del índice de gravedad y área del eccema (EASI, por sus siglas en inglés) ≥ 16, el área de superficie corporal (ASC) afectada ≥ 10% y la escala de valoración numérica del prurito máximo (PP-NRS, por sus siglas en inglés) ≥ 4 al inicio del estudio antes de la aleatorización. Fueron elegibles para la inclusión aquellos pacientes que previamente no habían respondido adecuadamente, o para quienes los tratamientos tópicos estaban desaconsejados por razones médicas o que habían recibido tratamientos sistémicos. Todos los pacientes que completaron los estudios originales fueron elegibles para participar en el estudio de extensión a largo plazo EXTEND.

Características al inicio del estudio
En los estudios controlados con placebo (MONO-1, MONO-2 y COMPARE) y en el estudio abierto de inducción y retirada aleatorizada (REGIMEN), en todos los grupos de tratamiento, del 41,4% al 51,1% eran mujeres, del 59,3% al 77,8% eran caucásicos, del 15,0% al 33,0% eran asiáticos y del 4,1% al 8,3% eran negros, y la media de edad era de 32,1 a 37,7 años. En estos estudios se incluyeron un total de 134 pacientes de 65 años o más. En estos estudios, del 32,2% al 40,8% tenían una puntuación de la IGA al inicio del estudio de 4 (dermatitis atópica grave) y del 41,4% al 59,5% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para la dermatitis atópica. El EASI medio al inicio del estudio fue de 28,5 a 30,9, la PP-NRS al inicio del estudio estuvo entre 7,0 y 7,3 y el índice de calidad de vida dermatológica (ICVD) al inicio del estudio fue de 14,4 a 16,0.

Respuesta clínica

Estudios en monoterapia de 12 semanas (MONO-1, MONO-2) y de tratamiento combinado de 16 semanas (COMPARE)

Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó las dos variables primarias de IGA 0 o 1 y/o EASI-75 con 100 mg o 200 mg de abrocitinib una vez al día en comparación con placebo en la semana 12 o en la semana 16 (ver tabla 3 y tabla 4).

Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó al menos una mejoría de 4 puntos en la PP-NRS con 100 mg o 200 mg de abrocitinib una vez al día en comparación con placebo. Esta mejoría se observó desde la semana 2 y se mantuvo hasta la semana 12 (figura 1).

En el estudio COMPARE, se demostró la superioridad de abrocitinib 200 mg en comparación con dupilumab en la semana 2 para la proporción de pacientes que lograron al menos una mejoría de 4 puntos en la PP-NRS con respuestas de picor significativamente más altas observadas ya en el día 4 después de la primera dosis.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (por ejemplo, peso, edad, sexo, raza y tratamiento inmunosupresor sistémico previo) en MONO-1, MONO-2 y COMPARE concuerdan con los resultados en la población general del estudio.

Tabla 3. Resultados de eficacia de abrocitinib en monoterapia en la semana 12

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

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EASI = índice de gravedad y área del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = escala de valoración numérica del picor máximo; 1 v/d = una vez al día.

a. Los que respondieron a la IGA fueron pacientes con una puntuación IGA de normal (0) o casi normal (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor inicial del estudio.
b. Los que respondieron al EASI-75 fueron pacientes con una mejoría ≥ 75% en el EASI desde el inicio del estudio.
c. Los que respondieron a la PP-NRS4 fueron pacientes con una mejoría de ≥ 4 puntos en la PP-NRS desde el inicio del estudio.
d. Abrocitinib utilizado en monoterapia.
e. Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a placebo.

Tabla 4. Resultados de eficacia de abrocitinib en combinación con tratamiento tópico en la semana 12 y en la semana 16

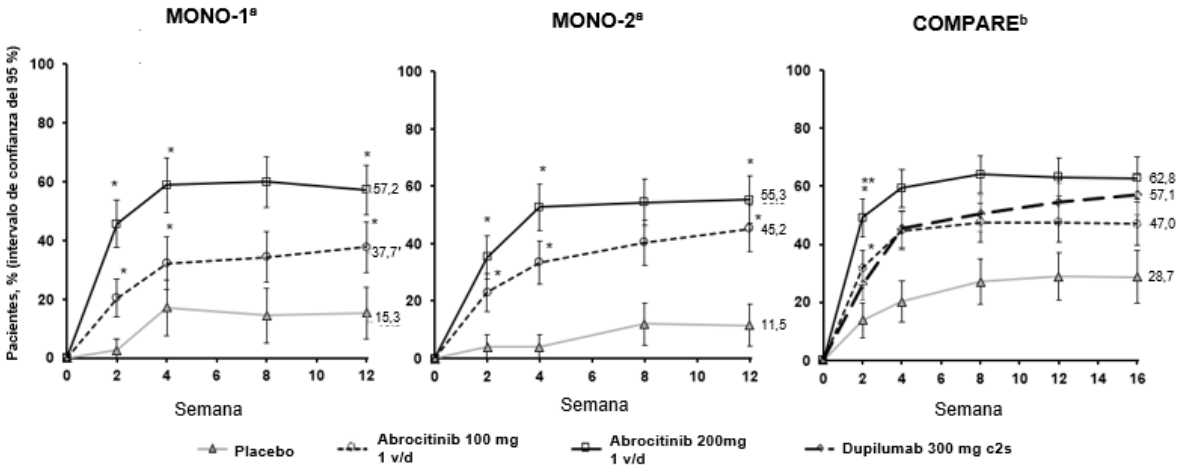
	COMPARE[d]							
	Semana 12				Semana 16			
	Abrocitinib + tratamiento tópico		PBO + tratamiento tópico N = 131	DUP + tratamiento tópico N = 243	Abrocitinib + tratamiento tópico		PBO + tratamiento tópico N = 131	DUP + tratamiento tópico N = 243
	200 mg 1 v/d N = 226	100 mg 1 v/d N = 238			200 mg 1 v/d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

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; DUP = dupilumab; EASI = índice de gravedad y área del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = escala de valoración numérica del picor máximo; 1 v/d = una vez al día.

a. Los que respondieron a la IGA fueron pacientes con una puntuación IGA de normal (0) o casi normal (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor inicial del estudio.
b. Los que respondieron al EASI-75 fueron pacientes con una mejoría ≥ 75% en el EASI desde el inicio del estudio.
c. Los que respondieron a la PP-NRS4 fueron pacientes con una mejoría de ≥ 4 puntos en la PP-NRS desde el inicio del estudio.
d. Abrocitinib utilizado en combinación con tratamiento tópico.
e. Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a placebo.

La proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación PP-NRS4 a lo largo del tiempo en los estudios MONO-1, MONO-2 y COMPARE se muestra en la figura 1.

Figura 1. Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación PP-NRS4 a lo largo del tiempo en MONO-1, MONO-2 y COMPARE



Abreviaturas: PP-NRS = escala de valoración numérica del picor máximo; 1 v/d = una vez al día; c2s = cada 2 semanas. Los pacientes que respondieron a la PP-NRS4 fueron pacientes con una mejoría de ≥ 4 puntos en la PP-NRS desde el inicio del estudio.

a. Abrocitinib utilizado como monoterapia.
b. Abrocitinib utilizado en combinación con tratamiento tópico farmacológico.
* Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a placebo.
** Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a dupilumab.

Resultados relacionados con la salud

En ambos estudios en monoterapia (MONO-1 y MONO-2) y en el estudio de tratamiento combinado (COMPARE), abrocitinib mejoró significativamente los resultados notificados por los pacientes, incluidos prurito, sueño (EVA de la SCORAD Sleep), síntomas de dermatitis atópica (DA) (medida de eccema orientada al paciente [POEM]), calidad de vida (ICVD) y síntomas de ansiedad y depresión

(escala de ansiedad y depresión hospitalaria [HADS]) que no se corrigieron con un ajuste por multiplicidad, a las 12 semanas en comparación con placebo (ver tabla 5).

Tabla 5. Resultados notificados por el paciente de abrocitinib en monoterapia y en combinación con tratamiento tópico en la semana 12

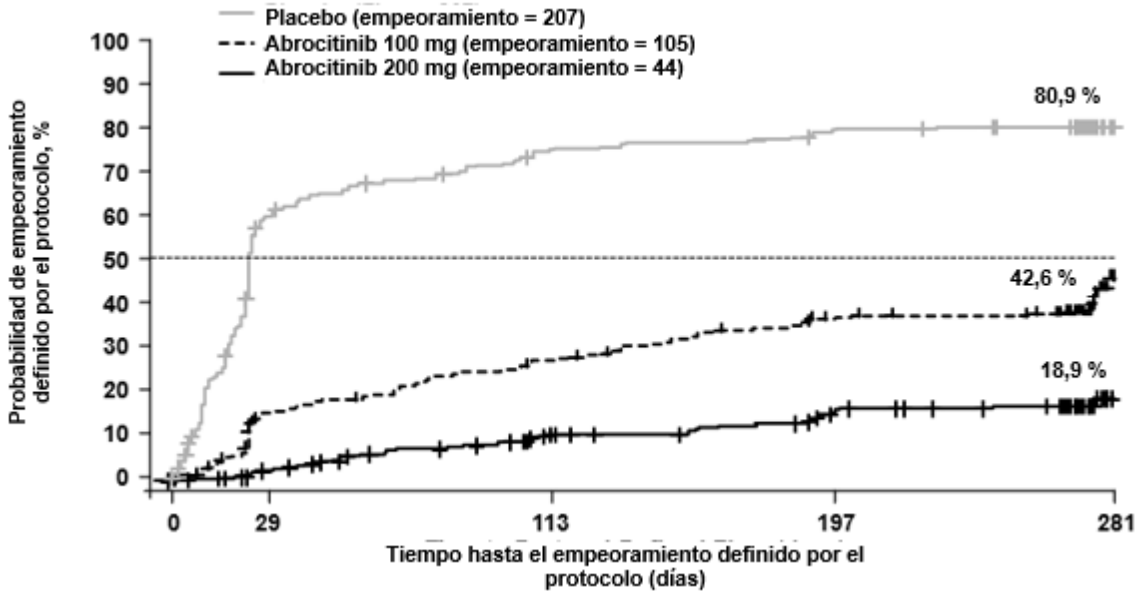
	Monoterapia						**Tratamiento combinado**		
	MONO-1			**MONO-2**			**COMPARE**		
	200 mg 1 v/d	**100 mg 1 v/d**	**PBO**	**200 mg 1 v/d**	**100 mg 1 v/d**	**PBO**	**200 mg 1 v/d + tratamiento tópico**	**100 mg 1 v/d + tratamiento tópico**	**PBO + tratamiento tópico**
N	**154**	**156**	**77**	**155**	**158**	**78**	**226**	**238**	**131**
EVA de la SCORAD Sueño, cambio desde el valor inicial del estudio (IC del 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)
Mejoría del ICVD ≥4 puntos, % de pacientes que respondieron	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, cambio desde el valor inicial del estudio (IC del 95%)	–10,6* (–11,8; –9,4)	–6,8* (–8,0; –5,6)	–3,7 (–5,5; –1,9)	–11,0* (–12,1; –9,8)	–8,7* (–9,9; –7,5)	–3,6 (–5,3; –1,9)	–12,6* (–13,6; –11,7)	–9,6* (–10,5; –8,6)	–5,1 (–6,3; –3,9)
HADS, ansiedad, cambio desde el valor inicial del estudio (IC del 95%)	–2,1* (–2,5; –1,6)	–1,6 (–2,0; –1,1)	–1,0 (–1,7; –0,4)	–1,7* (–2,2; –1,2)	–1,6* (–2,1; –1,1)	-0,6 (–1,3; 0,2)	–1,6* (–2,0; –1,2)	–1,2* (–1,5; –0,8)	-0,4 (–0,9; 0,1)
HADS, depresión, cambio desde el valor inicial del estudio (IC del 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 confianza; ICVD = índice de calidad de vida dermatológica; HADS = escala de ansiedad y depresión hospitalaria; N = número de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; POEM = medida de eccema orientada al paciente;1 v/d = una vez al día; SCORAD = puntuación de la dermatitis atópica; EVA = escala *visual* analógica.
*Estadísticamente significativo sin ajuste por multiplicidad

Estudio de inducción abierto y retirada aleatorizada (REGIMEN)
Un total de 1233 pacientes recibieron 200 mg de abrocitinib sin enmascaramiento una vez al día en la fase de preinclusión de 12 semanas. Entre estos pacientes, 798 pacientes (64,7%) cumplieron los criterios de respuesta (definidos como alcanzar una respuesta IGA [0 o 1] y un EASI-75) y fueron aleatorizados a placebo (267 pacientes), abrocitinib 100 mg una vez al día (265 pacientes) o abrocitinib 200 mg una vez al día (266 pacientes).

El tratamiento continuo (200 mg continuos) y el tratamiento de inducción-mantenimiento (200 mg durante 12 semanas seguidos de 100 mg) evitaron los brotes con un 81,1% y un 57,4% de probabilidad, respectivamente, frente al 19,1% entre los pacientes que se retiraron del tratamiento (aleatorizados a placebo) tras 12 semanas de inducción. Trescientos cincuenta y un (351) pacientes, incluidos el 16,2% de los pacientes que recibían 200 mg, el 39,2% de los que recibían 100 mg y el 76,4% de los que recibían placebo, recibieron medicación de rescate de 200 mg de abrocitinib en combinación con tratamiento tópico.

Figura 2. Tiempo hasta el brote definido por el protocolo



Abrocitinib utilizado en monoterapia.
Brote definido por el protocolo = una pérdida de al menos el 50% de la respuesta EASI en la semana 12 y una puntuación de la IGA de 2 o más.
Valor p controlado por multiplicidad < 0,0001, 200 mg frente a placebo; 100 mg frente a placebo; 200 mg frente a 100 mg.

Eficacia a largo plazo
Los pacientes elegibles que completaron la totalidad del período de tratamiento de un estudio original que reunía los requisitos exigidos (por ejemplo, MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) fueron considerados para su participación en el estudio de extensión a largo plazo EXTEND. En EXTEND, los pacientes recibieron abrocitinib con o sin tratamiento tópico farmacológico de base. Los pacientes que previamente habían sido aleatorizados a 100 mg o 200 mg del medicamento una vez al día en los estudios originales continuaron con la misma dosis en EXTEND que en el estudio original. En EXTEND, los pacientes recibieron tratamiento con doble enmascaramiento hasta que se completó el estudio original, tras lo cual los pacientes recibieron tratamiento con enmascaramiento único (la asignación del tratamiento se reveló a los investigadores pero no a los pacientes).

Entre los pacientes que alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en EXTEND, la mayoría de ellos mantuvieron su respuesta en la semana 96 de tratamiento acumulativo para ambas dosis de abrocitinib [64% y 72% para una respuesta IGA (0 o 1), 87% y 90% para EASI-75, y 75% y 80% para PP-NRS4 con 100 mg una vez al día y 200 mg una vez al día, respectivamente].

Entre los pacientes que no alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en EXTEND, una proporción de pacientes alcanzó una respuesta de inicio tardío en la semana 24 (desde el inicio del estudio) de tratamiento continuo con abrocitinib [25% y 29% para una respuesta IGA (0 o 1), y 50% y 57% para EASI-75 con 100 mg una vez al día y 200 mg una vez al día, respectivamente]. Los pacientes que alcanzaron una respuesta parcial en la semana 12 tuvieron más probabilidades de alcanzar el beneficio del tratamiento en la semana 24 que aquellos que no respondieron en la semana 12.

Los pacientes que recibieron dupilumab en el estudio COMPARE y posteriormente participaron en EXTEND fueron aleatorizados a 100 mg o 200 mg de abrocitinib una vez al día al entrar en EXTEND. Entre los que no respondieron a dupilumab, una proporción considerable de pacientes alcanzó una respuesta 12 semanas después de cambiar a abrocitinib [34% y 47% para una respuesta IGA (0 o 1), y 68% y 80% para EASI-75 con 100 mg una vez al día o 200 mg una vez al día, respectivamente].

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con abrocitinib en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la dermatitis atópica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La eficacia y seguridad de abrocitinib en monoterapia durante 12 semanas se evaluó en 2 estudios fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (MONO-1, MONO-2) que incluyeron 124 pacientes de 12 a menos de 18 años. La eficacia y la seguridad de abrocitinib en monoterapia durante 52 semanas (con la opción de tratamiento de rescate para pacientes con brote) también se evaluaron en un estudio de inducción abierto y retirada aleatorizada (REGIMEN), que incluyó a 246 pacientes de 12 a menos de 18 años. En estos estudios, los resultados en el subgrupo de adolescentes concordaron con los resultados en la población general del estudio.

La eficacia y la seguridad de abrocitinib durante 12 semanas en combinación con el tratamiento tópico farmacológico de base se evaluó en el ensayo fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo TEEN. El estudio incluyó a 287 pacientes que tenían entre 12 y menos de 18 años con dermatitis atópica de moderada a grave según la puntuación de la IGA ≥ 3, la puntuación EASI ≥ 16, el ASC afectada ≥ 10% y la PP-NRS ≥ 4 en la visita inicial previa a la aleatorización. Los pacientes que previamente no habían respondido adecuadamente o que habían recibido tratamiento sistémico fueron elegibles para la inclusión.

Características al inicio del estudio
En TEEN, en todos los grupos de tratamiento, el 49,1% eran mujeres, el 56,1% eran caucásicos, el 33,0% eran asiáticos y el 6,0% eran negros. La mediana de edad fue de 15 años y la proporción de pacientes con dermatitis atópica grave (IGA de 4) fue del 38,6%.

Los resultados del tratamiento con abrocitinib durante 12 semanas en adolescentes de los estudios combinados MONO-1 y MONO-2, y del estudio TEEN se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia en adolescentes en la semana 12 en los estudios combinados MONO-1 y MONO-2, y en TEEN

	MONO-1 y MONO-2 combinados			**TEEN[d]**		
	Abrocitinib 200 mg 1 v/d	**Abrocitinib 100 mg 1 v/d**	**Placebo**	**Abrocitinib 200 mg 1 v/d**	**Abrocitinib 100 mg 1 v/d**	**Placebo**
IGA 0 o 1[a]						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2[e]	41,6[e]	24,5
95% IC	(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
95% IC	(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
95% IC	(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 confianza; EASI = índice de gravedad y área del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PP-NRS = escala de valoración numérica del picor máximo; 1 v/d = una vez al día.

a. Los que respondieron a la IGA fueron pacientes con una puntuación de la IGA de normal (0) o casi normal (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor inicial del estudio.
b. Los que respondieron al EASI-75 fueron pacientes con una mejoría ≥ 75% en el EASI desde el inicio del estudio.
c. Los que respondieron a la PP-NRS4 fueron pacientes con una mejoría de ≥ 4 puntos en la PP-NRS desde el inicio del estudio.
d. Abrocitinib utilizado en combinación con tratamiento tópico farmacológico.
e. Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a placebo.

Entre los pacientes adolescentes que alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en el estudio de extensión a largo plazo EXTEND, la mayoría de ellos mantuvieron su respuesta en la semana 96 de tratamiento acumulativo para ambas dosis de abrocitinib [62 % y 78 % para una respuesta IGA (0 o 1), 89 % y 93 % para EASI-75, y 77 % y 76 % para PP-NRS4 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

Entre los pacientes adolescentes que no alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en EXTEND, una proporción de pacientes alcanzó una respuesta de inicio tardío en la semana 24 (desde el inicio del estudio) de tratamiento continuo con ambas dosis de abrocitinib [34 % y 28 % para una respuesta IGA (0 o 1), y 41 % y 55 % para EASI-75 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Abrocitinib se absorbe bien con un grado de absorción oral superior al 91% y una biodisponibilidad oral absoluta de aproximadamente el 60%. La absorción oral de abrocitinib es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 hora. Las concentraciones plasmáticas de abrocitinib en el estado estacionario se alcanzan en las 48 horas posteriores a la administración una vez al día. Tanto la $C_{máx}$ como el AUC de abrocitinib aumentaron de forma proporcional a la dosis hasta 200 mg. La administración concomitante de abrocitinib con alimentos ricos en grasas no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a abrocitinib (el AUC y la $C_{máx}$ aumentaron aproximadamente un 26% y un 29%, respectivamente, y el $T_{máx}$ se prolongó 2 horas). En los estudios clínicos, abrocitinib se administró independientemente de los alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de abrocitinib es de aproximadamente 100 l. Aproximadamente el 64%, 37% y 29% de abrocitinib circulante y sus metabolitos activos M1 y M2, respectivamente, se unen a proteínas plasmáticas. Abrocitinib y sus metabolitos activos se distribuyen por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Biotransformación

El metabolismo *in vitro* de abrocitinib está mediado por varias enzimas CYP: CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) y CYP2B6 (~6%). En un estudio radiomarcado en humanos, abrocitinib fue la sustancia circulante más frecuente, con 3 metabolitos monohidroxilados polares principales identificados como M1 (3-hidroxipropilo), M2 (2-hidroxipropilo) y M4 (pirrolidinona pirimidina). En el estado estacionario, M2 y M4 son los metabolitos principales y M1 es un metabolito menor. De los 3 metabolitos en circulación, M1 y M2 tienen características inhibidoras de JAK similares a las de abrocitinib, mientras que M4 es farmacológicamente inactivo. La actividad farmacológica de abrocitinib se atribuye a las exposiciones libres de la molécula original (~60%), así como de M1 (~10%) y M2 (~30%) en la circulación sistémica. La suma de las exposiciones libres de abrocitinib, M1 y M2, cada una expresada en unidades molares y ajustada por las potencias relativas, se conoce como la fracción activa de abrocitinib.

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción con sustratos de BCRP y OAT3 (p. ej., rosuvastatina), MATE1/2K (p. ej., metformina), CYP3A4 (p. ej., midazolam) y CYP2B6 (p. ej., efavirenz).

Eliminación

La vida media de eliminación de abrocitinib es de aproximadamente 5 horas. Abrocitinib se elimina principalmente por mecanismos de aclaramiento metabólico, y menos del 1% de la dosis se excreta en la orina como principio activo inalterado. Los metabolitos de abrocitinib, M1, M2 y M4, se excretan predominantemente en la orina y son sustratos del transportador OAT3.

Poblaciones especiales

Peso corporal, sexo, genotipo, raza y edad
El peso corporal, el sexo, el genotipo CYP2C19/2C9, la raza y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a abrocitinib (ver sección 4.2).

Adolescentes (≥ 12 a < 18 años)
Según el análisis farmacocinético poblacional, no hubo diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones medias de abrocitinib en el estado estacionario en pacientes adolescentes en comparación con adultos con un peso corporal normal.

Niños (< 12 años)
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. No se ha establecido todavía la farmacocinética de abrocitinib en niños menores de 12 años (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En un estudio de insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) y moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min) tuvieron un aumento de aproximadamente un 191% y un 110% en el AUC_{inf} del principio activo, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min) (ver sección 4.2). No se ha determinado la farmacocinética de abrocitinib en pacientes con insuficiencia renal leve; sin embargo, según los resultados observados en otros grupos, se espera un aumento de hasta un 70% en la exposición al principio activo en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min). El aumento de hasta el 70% no es clínicamente significativo, ya que la eficacia y seguridad de abrocitinib en pacientes con dermatitis atópica con insuficiencia renal leve (n = 756) fue comparable a la de la población general en los ensayos clínicos en fase 2 y 3. La TFGe en pacientes individuales se estimó mediante la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés).

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con ERET en tratamiento renal sustitutivo (ver sección 4.2). En los estudios clínicos en fase 3, abrocitinib no se evaluó en pacientes con dermatitis atópica con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh) tuvieron una disminución de aproximadamente un 4% y un aumento del 15% en el AUC_{inf} de la fracción activa, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. Estos cambios no son clínicamente significativos y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). En los ensayos clínicos, abrocitinib no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.3), ni en pacientes con cribado positivo para hepatitis B o hepatitis C activa (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

En los estudios preclínicos se observaron una disminución del recuento de linfocitos y una disminución del tamaño y/o celularidad linfoide de los órganos/tejidos de los sistemas inmunitario y hematopoyético y se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de abrocitinib.

En estudios de toxicidad de hasta 1 mes de administración de abrocitinib en ratas a una edad comparable a la edad humana adolescente de ≥ 12 años, se observó un hallazgo de distrofia ósea microscópica, considerada transitoria y reversible, y los márgenes de exposición en los que no se observó ningún hallazgo óseo fueron de 5,7 a 6,1 veces el AUC en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 200 mg. No se observaron hallazgos óseos en ratas a ninguna

dosis en el estudio de toxicidad de 6 meses (hasta 25 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg) ni en ninguno de los estudios de toxicidad en monos cynomolgus (comparable a la edad humana de ≥ 8 años; hasta 30 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg).

Genotoxicidad

Abrocitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames). No fue aneugénico ni clastogénico según los resultados del ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se observaron indicios de tumorigenicidad en ratones Tg.rasH2 a los que se les administró abrocitinib durante 6 meses en dosis orales de hasta 75 mg/kg/día y 60 mg/kg/día en ratones hembra y macho, respectivamente. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años, se observó una mayor incidencia de timoma benigno en ratas hembra a la dosis más baja estudiada. Por tanto, se establece una concentración mínima con efecto adverso observado (LOAEL, por sus siglas en inglés) en hembras a exposiciones iguales a 0,6 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg. En los machos, la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) se estableció en exposiciones iguales a 13 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg. Se desconoce la relevancia humana del timoma benigno.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Abrocitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina o la espermatogénesis. Abrocitinib tuvo efectos sobre la fertilidad femenina (índice de fertilidad, cuerpos lúteos y sitios de implantación reducidos y pérdida posterior a la implantación), pero no se observaron efectos sobre la fertilidad a exposiciones iguales a 1,9 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg. Los efectos se revirtieron 1 mes después de la suspensión del tratamiento.

No se observaron anomalías fetales en estudios de desarrollo embriofetal en ratas o conejos. En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas gestantes, se observaron efectos sobre la supervivencia embriofetal a la dosis más baja probada con exposiciones iguales a 0,14 veces el AUC libre en humanos a la DMRH de 200 mg. Se observaron en la camada mayores incidencias de falanges y huesos del tarso de las extremidades posteriores y falanges de las extremidades anteriores sin osificar y los efectos en las falanges de las extremidades anteriores se observaron a exposiciones iguales a 0,14 veces el AUC humano libre a la DMRH de 200 mg.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas gestantes, aunque se observó un aumento de la letalidad embriofetal, no se observó a exposiciones iguales a 10 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg. En los fetos se observó una mayor incidencia de variaciones esqueléticas de las 13as costillas cortas, prolongaciones anteriores reducidas, costillas engrosadas y metatarsianos sin osificar, pero estos efectos no se observaron a exposiciones iguales a 2,3 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas gestantes, las hembras presentaron distocia con parto prolongado, las crías tuvieron un peso corporal más bajo y una supervivencia postnatal más baja. No se observó toxicidad para la madre o el desarrollo ni en las hembras ni en la descendencia a exposiciones iguales a 2,3 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg.

La administración de abrocitinib a ratas jóvenes a partir del día 10 posnatal (comparables a un ser humano de 3 meses) dio lugar a hallazgos óseos macroscópicos y microscópicos adversos, incluyendo malrotación de las patas, fracturas y/o anomalías de la cabeza del fémur a exposiciones ≥ 0,8 veces el AUC en humanos a la DMRH de 200 mg. La administración de abrocitinib a ratas jóvenes a partir del día 21 posnatal o posterior (comparables a un ser humano de 2 años o más) no se asoció a ningún hallazgo óseo macroscópico ni microscópico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460i)
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341ii)
Almidón glicolato sódico
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) y cierre de polipropileno con 14 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Blíster de cloruro de polivinilideno (PVDC) con lámina de aluminio con 7 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 14, 28 o 91 comprimidos recubiertos con película.

Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Frasco de HDPE y cierre de polipropileno con 14 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Blíster de PVDC con lámina de aluminio con 7 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 14, 28 o 91 comprimidos recubiertos con película.

Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con película

Frasco de HDPE y cierre de polipropileno con 14 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Blíster de PVDC con lámina de aluminio con 7 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 14, 28 o 91 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con 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

Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con 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

Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con 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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09/diciembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de abrocitinib en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa educacional, incluidos el medio de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa educacional tiene como objetivo aumentar la concienciación sobre los aspectos de seguridad del medicamento, incluyendo las infecciones (incluida la infección por herpes zóster y las infecciones graves y oportunistas), el tromboembolismo venoso (TEV), las neoplasias malignas, los

acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y la toxicidad embriofetal tras la exposición en el útero.

El TAC garantizará que en cada Estado miembro donde se comercialice abrocitinib, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban, dispensen o utilicen abrocitinib tengan acceso al siguiente paquete educacional:

El material educacional para los médicos debe contener:

- Ficha técnica
- Prospecto
- Folleto para el médico prescriptor
- Tarjeta para el paciente (TP)

El folleto para el médico prescriptor debe contener los siguientes elementos clave:

- Incluir una sección sobre abrocitinib que describa la indicación y la posología.
- Terminología para que los profesionales sanitarios (PS) informen a los pacientes de la importancia de la TP.
- Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores.
  - Terminología para reiterar los riesgos en estos pacientes y el uso de la dosis de 100 mg.
- *Infecciones (incluida la infección por herpes zóster y las infecciones graves y oportunistas)*
  - Explicar que Cibinqo no se debe utilizar en pacientes con infecciones sistémicas graves activas.
  - Terminología sobre el riesgo de infecciones durante el tratamiento con Cibinqo.
  - Detalles sobre cómo reducir el riesgo de infección con medidas asistenciales específicas (qué parámetros analíticos se deben utilizar para iniciar el tratamiento con Cibinqo, el cribado de TB, cribado de hepatitis B y hepatitis C, vacunación de los pacientes según las guías locales e interrupción temporal de Cibinqo si una infección no responde al tratamiento habitual hasta que la infección remita).
  - Terminología que indique que el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados se debe evitar durante el tratamiento o inmediatamente antes del tratamiento junto con ejemplos de vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados.
  - Terminología que recomiende que se deben considerar los factores de riesgo de infecciones al prescribir abrocitinib, incluidas la edad avanzada y la diabetes.
- *TEV*
  - Terminología para explicar el riesgo de TEV durante el tratamiento con Cibinqo.
  - Ejemplos de factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo de TEV y en quiénes hay que tener precaución al usar abrocitinib.
  - Terminología para explicar que se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con abrocitinib para detectar cambios en el riesgo de TEV.
  - Terminología sobre la respuesta si se presentan características clínicas de TEV incluida la evaluación inmediata y la necesidad de suspender Cibinqo.
- *Neoplasias malignas*
  - Terminología para explicar que en pacientes con alto riesgo de neoplasias malignas, abrocitinib solo se debe usar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas, con ejemplos de quién puede tener un alto riesgo.
  - Recordatorio sobre la necesidad de un examen periódico de la piel en los pacientes.
- *MACE*
  - Terminología para explicar que en pacientes con alto riesgo de MACE, abrocitinib solo se debe usar si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles, con ejemplos de quién puede tener un alto riesgo.
  - Terminología para explicar que se deben vigilar los lípidos antes del inicio del tratamiento, después de 4 semanas de tratamiento y posteriormente según las guías clínicas. Los lípidos se deben tratar según las guías clínicas.
- *Toxicidad embriofetal tras la exposición en el útero*
  - Terminología para explicar que no hay datos o éstos son limitados relativos el uso de Cibinqo en mujeres embarazadas.

- Detalles sobre cómo reducir el riesgo de exposición durante el embarazo para mujeres en edad fértil según lo siguiente: Cibinqo está contraindicado durante el embarazo, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos tanto durante el tratamiento como hasta 1 mes después de la interrupción de la administración oral de Cibinqo, y aconsejar a las pacientes que informen a su PS inmediatamente si creen que podrían estar embarazadas o si el embarazo está confirmado.

El paquete de información para el paciente debe contener:

- Prospecto
- Tarjeta para el paciente (TP)

- **La tarjeta para el paciente** debe contener los siguientes elementos clave:
  - Datos de contacto del médico prescriptor de Cibinqo.
  - Terminología para explicar que el paciente debe llevar la TP en todo momento para informar a los PS implicados en su asistencia (es decir, médicos que no han prescrito Cibinqo, PS de urgencias, etc.).
  - Terminología para explicar Cibinqo (es decir, qué es y para qué se utiliza).
  - Riesgo de infecciones:
    - Descripción de los signos/síntomas de infecciones que el paciente debe conocer para que pueda solicitar la atención de su PS:
    - Terminología para asesorar a los pacientes y a sus PS sobre el riesgo de las vacunas elaboradas con microorganismos vivos cuando se administran durante el tratamiento o inmediatamente antes del tratamiento con Cibinqo con ejemplos de vacunas elaboradas con microorganismos vivos.
  - Riesgo de coágulos de sangre en las venas o los pulmones:
    - Descripción de los signos/síntomas de coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa profunda) o los pulmones (embolia pulmonar), que el paciente debe conocer para poder solicitar la atención inmediata de un PS.
  - Riesgo de enfermedad cardíaca:
    - Descripción de los signos/síntomas de la enfermedad cardíaca que el paciente debe conocer para poder solicitar la atención de su PS.
  - Recordatorio del riesgo de cáncer. Recordatorio sobre el cáncer de piel para informar a su médico si nota algún nuevo crecimiento en la piel.
  - Descripción de los riesgos específicos para la concienciación del paciente y los PS implicados en su asistencia, incluidos:
    - La necesidad de un control analítico, incluido el colesterol alto.
    - Un recordatorio de que deben usar anticonceptivos, de que Cibinqo está contraindicado durante el embarazo y de que deben informar a sus PS si se quedan embarazadas mientras toman Cibinqo.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE DE BLÍSTERES Y ETIQUETA DEL FRASCO PARA 50 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con película
abrocitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de abrocitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Blíster
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
91 comprimidos recubiertos con película

Frasco
14 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
No partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blíster
EU/1/21/1593/003 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/004 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/005 91 comprimidos recubiertos con película

Frasco
EU/1/21/1593/001 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/002 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cibinqo 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES PARA COMPRIMIDOS DE 50 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con película
abrocitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE DE BLÍSTERES Y ETIQUETA DEL FRASCO PARA 100 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con película
abrocitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de abrocitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Blíster
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
91 comprimidos recubiertos con película

Frasco
14 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
No partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blíster
EU/1/21/1593/008 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/009 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/010 91 comprimidos recubiertos con película

Frasco
EU/1/21/1593/006 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/007 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cibinqo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES PARA COMPRIMIDOS DE 100 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con película
abrocitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE DE BLÍSTERES Y ETIQUETA DEL FRASCO PARA 200 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con película
abrocitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de abrocitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Blíster
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
91 comprimidos recubiertos con película

Frasco
14 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
No partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Blíster
EU/1/21/1593/013 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/014 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/015 91 comprimidos recubiertos con película

Frasco
EU/1/21/1593/011 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1593/012 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cibinqo 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES PARA COMPRIMIDOS DE 200 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con película
abrocitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Cibinqo 50 mg comprimidos recubiertos con película
Cibinqo 100 mg comprimidos recubiertos con película
Cibinqo 200 mg comprimidos recubiertos con película

abrocitinib

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico le entregará una tarjeta para el paciente, que contiene información de seguridad importante que debe conocer. Lleve consigo esta tarjeta para el paciente.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cibinqo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cibinqo
3. Cómo tomar Cibinqo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cibinqo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cibinqo y para qué se utiliza

Cibinqo contiene el principio activo abrocitinib. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de las Janus quinasas, que ayudan a reducir la inflamación. Actúa reduciendo la actividad de una enzima del organismo denominada “Janus quinasa”, que está implicada en la inflamación.

Cibinqo se utiliza para tratar a adultos y adolescentes a partir de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eccema atópico. Al reducir la actividad de las enzimas quinasas Janus, Cibinqo disminuye el picor y la inflamación de la piel. Esto, a su vez, puede reducir las alteraciones del sueño y otras consecuencias del eccema atópico como, por ejemplo, la ansiedad o la depresión y mejora la calidad de vida en general.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cibinqo

No tome Cibinqo
- si es alérgico a abrocitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene una infección grave en curso, incluida la tuberculosis;
- si tiene problemas graves de hígado;
- si está embarazada o en periodo de lactancia (ver la sección “Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad”).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes y durante el tratamiento con Cibinqo si:
- tiene una infección o si tiene infecciones a menudo. Informe a su médico si tiene síntomas como fiebre, heridas, sensación de más cansancio de lo habitual o problemas dentales, ya que pueden ser signos de infección. Cibinqo puede reducir la capacidad de su cuerpo para combatir las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de que contraiga una nueva infección. Si tiene diabetes o tiene 65 años de edad o más, puede tener una mayor probabilidad de contraer infecciones;
- tiene o ha tenido tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le hará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Cibinqo y puede volver a realizar dicha prueba durante el tratamiento;
- ha tenido alguna vez una infección por herpes (culebrilla), porque Cibinqo puede hacer que reaparezca. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas, ya que esto puede ser un signo de herpes;
- alguna vez ha tenido hepatitis B o hepatitis C;
- recientemente se ha vacunado o planea recibir una vacuna (inmunización); esto se debe a que no se recomiendan ciertas vacunas (vacunas elaboradas con microorganismos vivos) mientras toma Cibinqo;
- ha tenido previamente coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar) o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos (por ejemplo: si recientemente se ha sometido a una cirugía mayor, si usa anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si le han identificado a usted o a sus familiares cercanos una anomalía en la coagulación). Su médico analizará con usted si Cibinqo es apropiado para usted. Informe a su médico si repentinamente le falta el aliento o tiene dificultad para respirar, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón en las piernas o en los brazos, dolor o dolor a la palpación en las piernas, o enrojecimiento o cambio de color en las piernas o los brazos, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas;
- tiene o ha tenido problemas cardíacos porque su médico analizará con usted si Cibinqo es apropiado para usted;
- tiene o ha tenido cáncer, fuma o ha fumado en el pasado, porque su médico analizará con usted si Cibinqo es apropiado para usted;
- se ha observado cáncer de piel no melanoma en pacientes que toman Cibinqo. Su médico puede recomendarle que se realice exámenes de la piel periódicamente mientras toma Cibinqo. Si aparecen nuevas lesiones en la piel durante o después del tratamiento o si las lesiones existentes cambian de aspecto, informe a su médico.

Pruebas analíticas adicionales
Su médico le realizará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Cibinqo, y puede ajustar el tratamiento si es necesario.

Niños
Este medicamento no está aprobado para su uso en niños menores de 12 años porque la seguridad y los beneficios de Cibinqo aún no están establecidos.

Otros medicamentos y Cibinqo
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Cibinqo si está tomando algunos de los medicamentos para tratar:
- infecciones por hongos (p. ej., fluconazol), depresión (p. ej., fluoxetina o fluvoxamina), ictus (p. ej., ticlopidina), ya que pueden aumentar los efectos adversos de Cibinqo;
- el reflujo ácido del estómago (como antiácidos, famotidina u omeprazol), ya que pueden reducir la cantidad de Cibinqo en su sangre;
- depresión (p. ej., citalopram, clobazam o escitalopram), ya que Cibinqo puede aumentar sus efectos;

- neurofibromatosis de tipo I (p. ej., selumetinib), ya que Cibinqo puede aumentar sus efectos;
- insuficiencia cardíaca (p. ej., digoxina) o ictus (p. ej., dabigatrán), ya que Cibinqo puede aumentar sus efectos;
- convulsiones (p. ej., S-mefenitoína), ya que Cibinqo puede aumentar sus efectos;
- ictus (p.ej., clopidogrel), ya que Cibinqo puede disminuir sus efectos;
- asma, artritis reumatoide o dermatitis atópica (p. ej., tratamientos con anticuerpos biológicos, medicamentos que controlan la respuesta inmunitaria del organismo como, por ejemplo, ciclosporina, otros inhibidores de la quinasa Janus como, por ejemplo, baricitinib, upadacitinib), ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

Su médico puede pedirle que evite el uso o deje de tomar Cibinqo si está tomando algunos de los medicamentos para tratar:
- tuberculosis (p. ej., rifampicina), convulsiones o ataques (p. ej., fenitoína), cáncer de próstata (p. ej., apalutamida, enzalutamida) o infección por VIH (p. ej., efavirenz), ya que pueden reducir la eficacia de Cibinqo.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores o si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Cibinqo.

Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción en mujeres
Si es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Cibinqo y hasta al menos un mes después de su última dosis de tratamiento. Su médico puede asesorarle sobre los métodos anticonceptivos adecuados.

Embarazo
No use Cibinqo si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, ya que puede dañar al bebé en desarrollo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada o cree que podría haberse quedado embarazada durante el tratamiento.

Lactancia
No utilice Cibinqo durante la lactancia, ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna y afecta al bebé. Usted y su médico deben decidir si dará el pecho o utilizará este medicamento.

Fertilidad
Cibinqo puede producir una reducción temporal de la fertilidad en mujeres en edad fértil. Este efecto es reversible después de interrumpir el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
Cibinqo tiene un efecto nulo sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Cibinqo contiene lactosa monohidrato y sodio
Si su médico le ha informado de que padece una intolerancia a ciertos azúcares, contacte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de 65 años de edad y mayores pueden tener un mayor riesgo de infecciones, infarto y algunos tipos de cáncer. Su médico puede decidir que Cibinqo no es adecuado para usted.

3. Cómo tomar Cibinqo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cibinqo es un comprimido que se administra por vía oral. Se puede usar con otros medicamentos para el eccema que se aplican en la piel o se puede usar solo.

La dosis inicial recomendada para adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso corporal de al menos 59 kg es de 100 mg o 200 mg una vez al día según lo recete su médico. Su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo del efecto que tenga el medicamento.

Algunos pacientes necesitan una dosis inicial más baja y su médico puede recetarle 100 mg una vez al día si:
- tiene 65 años de edad o más;
- tiene antecedentes médicos o alguna afección médica, o
- es un adolescente (de 12 a 17 años) con un peso corporal de 25 a 58 kg.

Si tiene problemas renales de moderados a graves, o si le recetan otros medicamentos, la dosis inicial puede ser de 50 mg o 100 mg una vez al día. La dosis inicial que se le prescriba estará basada en sus necesidades y antecedentes médicos o afecciones médicas, por lo tanto, siempre debe tomar este medicamento exactamente como le haya indicado su médico.

Después de comenzar el tratamiento, su médico puede ajustar la dosis según la eficacia del medicamento y los efectos adversos que padezca. Si el medicamento funciona bien, se puede reducir la dosis. También se puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran un recuento bajo de glóbulos blancos o plaquetas.

Si ha tomado Cibinqo durante 24 semanas y aún no muestra mejoría, su médico puede decidir interrumpir permanentemente el tratamiento.

Debe tragar el comprimido entero con agua. No parta, triture ni mastique el comprimido antes de tragarlo, ya que puede cambiar la cantidad de medicamento que entra en su cuerpo.

Puede tomar el comprimido con o sin alimentos. Si tiene malestar (náuseas) mientras toma este medicamento, puede ser de ayuda tomarlo con alimentos. Para ayudarle a recordar que debe tomar su medicamento, se sugiere que lo tome a la misma hora todos los días.

Si toma más Cibinqo del que debe
Si toma más Cibinqo del que debe, contacte con su médico. Puede sufrir algunos de los efectos adversos descritos en la sección 4.

Si olvidó tomar Cibinqo
- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que su próxima dosis deba tomarse en menos de 12 horas.
- Si quedan menos de 12 horas para su próxima dosis, simplemente omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis habitual cuando sea el momento.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cibinqo
No debe dejar de tomar Cibinqo sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Consulte a su médico y busque ayuda médica inmediatamente si nota algún signo de:
- Culebrilla (herpes zóster), una erupción en la piel dolorosa con ampollas y fiebre
- Coágulos de sangre en los pulmones, las piernas o la pelvis con síntomas como una pierna dolorida e hinchada, dolor en el pecho o dificultad para respirar

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Malestar (náuseas)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Herpes labial y otros tipos de infecciones por herpes simple
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Acné
- Aumento de una enzima llamada creatinfosfoquinasa, observado en un análisis de sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Neumonía (infección pulmonar)
- Recuento bajo de plaquetas observado en un análisis de sangre
- Recuento bajo de glóbulos blancos observado en un análisis de sangre
- Alto contenido de grasas en sangre (colesterol) observado en un análisis de sangre (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cibinqo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el frasco y la lámina del blíster después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cibinqo

- El principio activo es abrocitinib.
  Cada comprimido de 50 mg contiene 50 mg de abrocitinib.
  Cada comprimido de 100 mg contiene 100 mg de abrocitinib.
  Cada comprimido de 200 mg contiene 200 mg de abrocitinib.

- Los demás componentes son:
  Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460i), hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341ii), almidón glicolato sódico, estearato de magnesio (E470b).
  Recubrimiento: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato, macrogol (E1521), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172) (ver sección 2 "Cibinqo contiene lactosa y sodio").

Aspecto del producto y contenido del envase

Cibinqo 50 mg comprimidos son comprimidos ovalados de color rosa, de aproximadamente 11 mm de largo y 5 mm de ancho, grabados con "PFE" en una cara y "ABR 50" en la otra.

Cibinqo 100 mg comprimidos son comprimidos redondos de color rosa, de aproximadamente 9 mm de diámetro, grabados con "PFE" en una cara y "ABR 100" en la otra.

Cibinqo 200 mg comprimidos son comprimidos ovalados de color rosa, de aproximadamente 18 mm de largo y 8 mm de ancho, grabados con "PFE" en una cara y "ABR 200" en la otra.

Los comprimidos de 50 mg, 100 mg y 200 mg se presentan en blísteres de cloruro de polivinilideno (PVDC) con lámina de aluminio o frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno. Cada blíster contiene 14, 28 o 91 comprimidos. Cada frasco contiene 14 o 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.