



## República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

### Disposición

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-71907173-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-71907173-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CIBINQO / ABROCITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABROCITINIB 100 mg – 200 mg; aprobado por Certificado N° 59.684.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CIBINQO / ABROCITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABROCITINIB 100 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-150637524-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-150640131-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.684, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-71907173-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **CIBINQO ABROCITINIB Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de CIBINQO 100 mg contiene:

Abrocitinib	100 mg
Celulosa microcristalina	138,125 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	69 mg
Almidón glicolato de sodio	14,625 mg
Estearato de magnesio	3,250 mg
Opadry II rosa (33G150000) *	13 mg

Cada comprimido recubierto de CIBINQO 200 mg contiene:

Abrocitinib	200 mg
Celulosa microcristalina	276,25 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	138 mg
Almidón glicolato de sodio	29,25 mg
Estearato de magnesio	6,50 mg
Opadry II rosa (33G150000) *	26 mg

\* Contiene: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Óxido de hierro rojo

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la Janus kinasa. Código ATC: D11AH08

#### **INDICACIONES**

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

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Propiedades farmacodinámicas**

##### Mecanismo de acción

Cibinqo es un inhibidor de la Janus kinasa (*Janus kinase*, JAK) 1. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citoquinas o del receptor del factor de crecimiento en la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y función celular inmunitaria. Las JAK fosforilan y activan los transductores de señal y activadores de transcripción (*Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT) que modulan la actividad intracelular, incluida la expresión de los genes. La inhibición de la JAK1 modula las vías de señalización evitando la fosforilación y la activación de los STAT.

En ensayos bioquímicos, el abrocitinib tiene selectividad para la JAK1 por sobre las otras 3 isoformas de las JAK, JAK2 (28 veces), JAK3 (>340 veces) y la tirosina quinasa 2 (TYK2, 43 veces). En entornos celulares, inhibe preferencialmente la fosforilación de los STAT inducida por las citoquinas señalizando parejas que involucran la JAK1 y conserva la señalización por

parejas JAK2/JAK2 o JAK2/TYK2. Actualmente se desconoce la relevancia de la inhibición enzimática selectiva de las enzimas de JAK específicas respecto del efecto clínico.

### Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Cibinqo se asoció con una reducción dependiente de la dosis en los marcadores séricos de inflamación, incluida la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), la interleuquina-31 (IL-31) y el timo y la quimioquina regulada por activación (TARC). Estos cambios volvieron casi al valor inicial dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción del fármaco.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

El abrocitinib se absorbe bien con un grado de absorción oral superior al 91 % y una biodisponibilidad oral absoluta de aproximadamente 60 %. La absorción oral del abrocitinib es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el término de una hora. La  $C_{máx}$  y el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) del abrocitinib aumentaron de manera proporcional a la dosis hasta los 200 mg. La coadministración de Cibinqo con una comida alta en grasas no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre las exposiciones al abrocitinib (el AUC y la  $C_{máx}$  aumentaron alrededor de un 26 % y un 29 %, respectivamente, y el  $T_{máx}$  se extendió 2 horas). En los estudios clínicos, Cibinqo se administró sin consideraciones respecto a la ingesta de alimentos (ver Posología y Modo de administración).

#### Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del abrocitinib es de alrededor de 100 L. Aproximadamente el 64 %, el 37 % y el 29 % del abrocitinib circulante y sus metabolitos activos M1 y M2, respectivamente, están unidos a proteínas plasmáticas. El abrocitinib y sus metabolitos activos se distribuyen equitativamente entre los glóbulos rojos y el plasma.

#### Biotransformación

El metabolismo *in vitro* del abrocitinib está mediado por múltiples enzimas CYP, CYP2C19 (~53 %), CYP2C9 (~30 %), CYP3A4 (~11 %) y CYP2B6 (~6 %). En un estudio radiomarcado en seres humanos, el abrocitinib fue la especie circulante más predominante, y 3 metabolitos polares monohidroxilados se identificaron como M1 (3-hidroxipropil), M2 (2-hidroxipropil) y M4 (pirrolidinona pirimidina). En estado de equilibrio, el M2 y el M4 son metabolitos principales y el M1 es un metabolito menor. De los 3 metabolitos en circulación, el M1 y el M2 tienen perfiles de inhibición de la JAK similares al del abrocitinib, mientras que el M4 fue farmacológicamente inactivo. La actividad farmacológica del abrocitinib se puede atribuir a las exposiciones no unidas de la molécula original (~60 %) así como al M1 (~10 %) y al M2 (~30 %) en circulación sistémica. Se hace referencia a la suma de las exposiciones no unidas del abrocitinib, el M1 y el M2, cada una expresada en unidades molares y ajustada según las potencias relativas, como el metabolito activo del abrocitinib.

*In vitro*, el abrocitinib o sus metabolitos no fueron inhibidores ni inductores significativos de las enzimas CYP (CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6) ni de las uridinadifosfato glucuroniltransferasas (UGTs) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). En concentraciones clínicamente significativas, ni el abrocitinib ni sus metabolitos son inhibidores del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)1, la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1/2K y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), el

polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/1B3, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OAT1 u OCT2.

#### Eliminación

La vida media de eliminación del abrocitinib es de alrededor de 5 horas. Las concentraciones plasmáticas del abrocitinib en estado de equilibrio se alcanzan en el término de 48 horas después de la administración una vez al día. Cibinqo se elimina principalmente mediante mecanismos de aclaramiento metabólico, y menos del 1 % de la dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado. Los metabolitos del abrocitinib, M1, M2 y M4, se excretan principalmente por vía urinaria y son sustratos del transportador OAT3.

#### Poblaciones especiales

##### *Peso corporal, sexo, genotipo, raza y edad*

Ni el peso corporal, el sexo, el genotipo CYP2C19/2C9, la raza ni la edad tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición a Cibinqo (ver Posología y Modo de administración).

##### *Adolescentes ( $\geq 12$ a $< 18$ años)*

Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, no hubo ninguna diferencia clínicamente significativa en la media de las exposiciones a Cibinqo en estado de equilibrio en los pacientes adolescentes en comparación con los adultos en sus pesos corporales típicos.

##### *Población pediátrica ( $< 12$ años)*

Se han realizado estudios de interacción únicamente en adultos. No se ha determinado la farmacocinética de Cibinqo en niños menores de 12 años de edad (ver Posología y Modo de administración).

#### Deterioro renal

En un estudio de deterioro renal, los pacientes con deterioro renal grave (tasa de filtración glomerular estimada (estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 30$  mL/min) y moderado (eGFR de 30 a  $< 60$  mL/min) tuvieron un aumento de alrededor de 191 % y 110 % en el  $AUC_{inf}$  del metabolito activo, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal (eGFR  $\geq 90$  mL/min) (ver Posología y Modo de administración). No se ha determinado la farmacocinética del abrocitinib en pacientes con deterioro renal leve; sin embargo, en función de los resultados observados en otros grupos, se prevé un aumento de hasta un 70 % en la exposición del metabolito activo en los pacientes con deterioro renal leve (eGFR de 60 a  $< 90$  mL/min). El aumento de hasta un 70 % no es clínicamente significativo ya que la eficacia y la seguridad del abrocitinib en pacientes con dermatitis atópica y deterioro renal leve ( $n = 756$ ) fueron comparables a las de la población general en los estudios clínicos de fase 2 y 3. La eGFR en pacientes individuales se estimó mediante la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD).

No se ha estudiado Cibinqo en pacientes con ESRD o tratamiento sustitutivo renal (ver Posología y Modo de administración). En los estudios clínicos de fase 3, no se evaluó el abrocitinib en pacientes con dermatitis atópica con valores iniciales de aclaramiento de creatinina menores de 40 mL/min.

#### Deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) y moderado (Child Pugh B) tuvieron, aproximadamente, una reducción del 4 % y un aumento del 15 % en el  $AUC_{inf}$  del metabolito activo, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. Estos

cambios no son clínicamente significativos y no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro hepático leve o moderado (ver Posología y Modo de administración). En los estudios clínicos, Cibinqo no se evaluó en pacientes con deterioro hepático grave (Child Pugh C) (ver Contraindicaciones) ni en pacientes con resultado positivo en una prueba de hepatitis B o hepatitis C (ver Advertencias y Precauciones).

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la dermatitis atópica debe iniciar y supervisar el tratamiento.

#### Posología

La dosis recomendada es de 100 mg o 200 mg una vez al día. Para la mayoría de los pacientes, en especial aquellos que tienen enfermedad grave, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Para los pacientes  $\geq 65$  años de edad, los adolescentes (12 a 17 años de edad) y para aquellos que tengan factores de riesgo de presentar reacciones adversas al abrocitinib o aquellos que tengan menores probabilidades de tolerar las reacciones adversas (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas), la dosis inicial recomendada es de 100 mg una vez al día. La dosis diaria máxima es 200 mg. Para consultar las interacciones medicamentosas y poblaciones especiales, ver las secciones Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacocinéticas.

Se puede reducir o aumentar la dosis en función de la tolerabilidad y la eficacia. Se puede considerar la reducción de la dosis después de que se alcance el control de la enfermedad en los pacientes que reciben 200 mg. Algunos pacientes pueden experimentar una exacerbación de la enfermedad después de la reducción de la dosis. Un riesgo más alto de exacerbación de la enfermedad está asociado a antecedentes de haber recibido tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica y enfermedad extensa que afecta  $>50\%$  de la superficie corporal (*body surface area*, BSA).

Cibinqo se puede usar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe analizar la discontinuación del tratamiento en los pacientes que no demuestren indicios de beneficio terapéutico después de 12 semanas. Algunos pacientes con respuesta inicial parcial podrían, posteriormente, mejorar con tratamiento continuo después de las 12 semanas.

#### *Inicio del tratamiento*

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con un recuento de plaquetas  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un recuento absoluto de linfocitos (*absolute lymphocyte count*, ALC)  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un recuento absoluto de neutrófilos (*absolute neutrophil count*, ANC)  $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$  o que tengan un valor de hemoglobina  $<8$  g/dL (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Dosis omitidas*

Si el paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la dosis lo antes posible salvo que falten menos de 12 horas para la próxima dosis; en ese caso, el paciente no debe tomar la dosis omitida. Luego, se debe retomar la administración de las dosis en la hora regular programada.

#### *Interrupción de la administración de la dosis*

Si un paciente presenta una infección seria, septicemia o una infección oportunista, se debe analizar la interrupción de la administración de la dosis hasta que se controle la infección (ver Advertencias y Precauciones).

Es posible que sea necesario interrumpir la administración de la dosis para controlar alteraciones en los análisis de laboratorio, como se describe en la Tabla 1 (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Interacciones*

En los pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis inicial recomendada de Cibinqo a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda el uso concomitante de Cibinqo con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína) (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Poblaciones especiales

##### *Deterioro renal*

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de 60 a <90 mL/min.

En los pacientes con deterioro renal moderado (eGFR de 30 a <60 ml/min), se debe reducir la dosis recomendada de Cibinqo a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día (ver Propiedades Farmacocinéticas).

En los pacientes con deterioro renal grave (eGFR de <30 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis diaria máxima es de 100 mg (ver Propiedades Farmacocinéticas).

No se ha estudiado Cibinqo en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) que están en terapia sustitutiva renal.

##### *Deterioro hepático*

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). No se debe usar Cibinqo en pacientes con deterioro hepático grave (Child Pugh C) (ver Contraindicaciones).

##### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis inicial recomendada para los pacientes  $\geq 65$  años de edad es de 100 mg una vez al día (ver Advertencias y Precauciones).

##### *Población pediátrica*

La dosis inicial recomendada para adolescentes (de 12 a 17 años de edad) es de 100 mg una vez al día.

No se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Cibinqo en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

#### Modo de administración

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

En los pacientes que presentan náuseas, la administración de Cibinqo con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros y con agua, y no se deben partir, triturar ni masticar porque estos métodos no se han estudiado en estudios clínicos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno sus excipientes.

Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB) (ver Advertencias y Precauciones).

Deterioro hepático grave (ver Posología y Modo de administración).

Embarazo y lactancia (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que recibían Cibinqo. Las infecciones serias más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía (ver Reacciones Adversas).

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con una infección sistémica seria activa (ver Contraindicaciones).

Se deben analizar los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento con Cibinqo en los pacientes:

- que tengan una infección crónica o recurrente.
- que hayan estado expuestos a la TB.
- que tengan antecedentes de una infección seria u oportunista.
- que hayan vivido en zonas de TB endémica o micosis endémica o hayan viajado a estas zonas
- que tengan afecciones preexistentes que pueden predisponerlos a una infección.

Se debe monitorear estrechamente el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con abrocitinib y después de éste. Si un paciente presenta una infección nueva durante el tratamiento, se le deben realizar pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, y se debe iniciar un tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Cibinqo si el paciente no responde al tratamiento estándar.

#### *Tuberculosis*

Se les deben realizar pruebas de TB a los pacientes antes de iniciar el tratamiento y se debe considerar realizarles pruebas anuales a los pacientes que estén en zonas altamente endémicas para TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa (ver Contraindicaciones). En los pacientes con un diagnóstico nuevo de TB latente o TB latente sin tratamiento previo, se debe iniciar un tratamiento preventivo para TB latente antes de iniciar el tratamiento con Cibinqo.

#### *Reactivación vírica*

En estudios clínicos, se informó reactivación vírica, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple) (ver Reacciones Adversas). La incidencia de infecciones por herpes zóster fue más alta en pacientes de 65 años de edad o mayores y en pacientes con dermatitis atópica grave en el inicio (ver Reacciones Adversas). Si un paciente presenta herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que se resuelva el episodio.



También se informó eccema herpético (infección vírica diseminada debido al virus de herpes simple) en los estudios clínicos con abrocitinib. La afección está caracterizada por la diseminación acelerada de lesiones vesiculares y erosivas, fiebre y malestar general en pacientes con dermatitis atópica y requiere tratamiento inmediato con agentes antivíricos. Se debe analizar la discontinuación o la interrupción del tratamiento con abrocitinib hasta que se resuelva la infección por eccema herpético, según la seriedad del evento.

Se deben realizar pruebas de hepatitis vírica de conformidad con las pautas clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con Cibinqo. Los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR con resultado positivo para la hepatitis C) están excluidos de los estudios clínicos (ver Propiedades Farmacocinéticas). A los pacientes con resultado negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivo para anticuerpos del núcleo de la hepatitis B y positivo para anticuerpos de superficie de la hepatitis B se les realizaron pruebas de ADN del virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV). Se excluyó a los pacientes con ADN del HBV por arriba del límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantification*, LLQ). Los pacientes que tenían ADN del HBV con resultado negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; en estos pacientes se monitoreó el ADN del HBV. Si se detecta ADN del HBV, se debe consultar a un hepatólogo.

#### Vacunas

No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas en pacientes que reciben Cibinqo. Inmediatamente antes del tratamiento y durante el tratamiento, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes reciban todas las vacunas que les correspondan, incluidas las vacunas profilácticas del herpes zóster, de conformidad con las pautas de vacunación actuales.

#### Eventos tromboembólicos incluida la embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) y embolia pulmonar (*pulmonary embolism*, PE) en pacientes que recibían abrocitinib (ver Reacciones Adversas). Cibinqo se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo de DVT/PE. Los factores de riesgo que se deben analizar para determinar el riesgo de DVT/PE del paciente incluyen edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de DVT/PE, trastorno protrombótico, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes a los que se les realice una cirugía mayor o con inmovilización prolongada. Si aparecen características clínicas de DVT/PE, se debe discontinuar el tratamiento y se debe evaluar de inmediato a los pacientes y luego tratarlos apropiadamente.

#### Neoplasia maligna (incluidos los tipos de cáncer de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (*non-melanoma skin cancer*, NMSC), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la potencial relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias malignas. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben analizar los riesgos y los beneficios del tratamiento con Cibinqo antes de su inicio en pacientes con una neoplasia maligna conocida distinta de un NMSC o cáncer cervicouterino *in situ* con tratamiento exitoso o cuando se considere continuar el tratamiento con Cibinqo en pacientes que presentaron una neoplasia maligna. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel en los pacientes con riesgo alto de presentar cáncer de piel.

#### Alteraciones hematológicas

Se observó ALC  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  y recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  confirmados en menos del 0,5 % de los pacientes en los estudios clínicos (ver Reacciones Adversas). No se debe iniciar el tratamiento con Cibinqo en pacientes con un recuento de plaquetas  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un ALC  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un ANC  $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$  o que tengan un valor de hemoglobina  $<8 \text{ g/dL}$  (ver Posología y Modo de administración). Se debe realizar un hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y, en lo sucesivo, de conformidad con el control de rutina del paciente (ver la Tabla 1).

#### Lípidos

Se informaron aumentos dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con el placebo (ver Reacciones Adversas). Se deben evaluar los parámetros lipídicos, aproximadamente, 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cibinqo y, en lo sucesivo, de conformidad con su riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto de estos aumentos en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales se deben monitorear y tratar según las pautas clínicas, debido a los riesgos cardiovasculares conocidos asociados a la hiperlipidemia.

#### Monitoreo de laboratorio

**Tabla 1. Pautas de medición y monitoreo de laboratorio**

Medición de laboratorio	Pautas de monitoreo	Medida
Hemograma completo, incluido el recuento de plaquetas, el recuento absoluto de linfocitos (ALC), el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y la hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y, en lo sucesivo, según el control de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe discontinuar el tratamiento si los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
		ALC: se debe interrumpir el tratamiento si el ALC es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede retomar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor. Se debe discontinuar el tratamiento si se confirma.
		ANC: se debe interrumpir el tratamiento si el ANC es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede retomar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb $<8 \text{ g/dl}$ y se puede retomar 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 y, en lo sucesivo, según las pautas clínicas de hiperlipidemia.	Se debe monitorear a los pacientes según las pautas clínicas de hiperlipidemia.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En los estudios de Cibinqo, se enroló a un total de 145 pacientes de 65 años de edad y mayores. El perfil de seguridad observado en los pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una proporción más alta de pacientes de 65 años de edad y mayores abandonó los estudios clínicos y tuvo más probabilidades de presentar eventos adversos serios en comparación con los pacientes más jóvenes; fue más probable que los pacientes de 65 años de edad y mayores tuvieran valores bajos de plaquetas y ALC; la tasa de

incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años de edad y mayores fue más alta que la de los pacientes más jóvenes (ver Reacciones Adversas). Hay datos limitados sobre pacientes de más de 75 años de edad.

#### Excipientes

##### *Lactosa*

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total a la lactosa o malabsorción de la glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

##### *Contenido de sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que es prácticamente “libre de sodio”.

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

#### Potencial de que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

El abrocitinib es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9 y, en menor medida, por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por los riñones y son sustratos del transportador 3 de aniones orgánicos (*organic anion transporter 3*, OAT3). Por lo tanto, las exposiciones al abrocitinib y/o a sus metabolitos activos pueden verse afectadas por medicamentos que inhiban o induzcan de forma potente el CYP2C19 o CYP2C9 o que inhiban el transportador OAT3. En la sección Posología y Modo de Administración, se resumen los ajustes de la dosis, según corresponda, en función de estos resultados.

#### Coadministración con inhibidores de CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de Cibinqo de forma concomitante con fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP2C19 y moderado del CYP3A) o fluconazol (un inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y CYP3A), el alcance de la exposición al metabolito activo de abrocitinib (ver Propiedades Farmacocinéticas) aumentó un 91 % y un 155 %, respectivamente, en comparación con la administración como agente único (ver Posología y Modo de administración).

#### Coadministración con inductores CYP2C19/CYP2C9

La administración de 200 mg de Cibinqo después de dosis múltiples con rifampicina, un inductor potente de las enzimas CYP, dio como resultado una reducción de las exposiciones al metabolito activo de abrocitinib aproximadamente un 56 % (ver Posología y Modo de administración). Según los resultados del análisis de PBPK, la inducción moderada de las enzimas CYP reduce la exposición de la fracción activa de abrocitinib en un 44 %.

#### Coadministración con inhibidores de OAT3

Cuando se administraron 200 mg de Cibinqo de forma concomitante con probenecid, un inhibidor del OAT3, las exposiciones al metabolito activo de abrocitinib aumentaron aproximadamente un 66 %. Esto no tiene importancia clínica y no es necesario realizar un ajuste de la dosis.

#### Coadministración con inhibidores de la MAO

*In vitro*, el abrocitinib demostró inhibición reversible de la MAO-A. No se ha estudiado la coadministración de Cibinqo con inhibidores de la MAO tales como la selegilina o la isocarboxazida en seres humanos. Se debe tener precaución en el uso concomitante de abrocitinib con inhibidores de la MAO.

### Coadministración con productos que aumentan el pH gástrico

El efecto de elevar el pH gástrico sobre la exposición a la fracción activa de abrocitinib no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Cuando abrocitinib 200 mg se administró concomitantemente con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, el pico y el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib se redujeron en aproximadamente un 82 % y un 20 %, respectivamente. No se ha estudiado el efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) en la farmacocinética de abrocitinib y puede reducir la absorción de abrocitinib de manera similar a la observada con famotidina.

### Potencial de que Cibinqo afecte la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos en los estudios de interacciones medicamentosas con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel), o con sustratos de BCRP y OAT3 (p. ej., rosuvastatina), MATE1/2K (p. ej., metformina), CYP3A4 (p. ej., midazolam), CYP1A2 (p. ej., cafeína) y CYP2B6 (p. ej., efavirenz).

*In vitro*, abrocitinib es un inhibidor de la glucoproteína P (*P glycoprotein*, P-gp). La coadministración de dabigatrán etexilato (un sustrato de la P-gp) en una dosis única de 200 mg de Cibinqo aumentó el AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de dabigatrán aproximadamente en un 53 % y 40 %, respectivamente, en comparación con la administración como agente único. Se debe tener precaución en el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán. No se ha evaluado el efecto del abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp. Se debe actuar con precaución porque los niveles de los sustratos de la P-gp con estrecho margen terapéutico, tales como la digoxina y la ciclosporina, pueden aumentar.

*In vitro*, abrocitinib es un inhibidor de la enzima CYP2C19. La coadministración de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 10 mg de omeprazol aumentó el AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> 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, clopidogrel).

### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

#### Toxicidad general

En estudios de toxicidad de hasta 1 mes de la administración de Cibinqo en ratas con una edad comparable a la edad humana adolescente de  $\geq 12$  años, se observó un hallazgo de distrofia ósea microscópica considerada transitoria y reversible, y los márgenes de exposición en los cuales no se observaron hallazgos óseos fueron de 5,7 a 6,1 veces el AUC en seres humanos en la dosis máxima recomendada para seres humanos (*maximum recommended human dose*, MRHD) de 200 mg. No se observaron hallazgos óseos en ratas con ninguna dosis en el estudio de toxicidad de 6 meses (hasta 25 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg) ni en los estudios de toxicidad en monos cynomolgus (comparable a la edad humana de  $\geq 8$  años; hasta 30 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg).

#### Genotoxicidad

Cibinqo no fue mutagénico en el ensayo de mutagénesis bacteriana (ensayo Ames). No fue aneugénico ni clastogénico en función de los resultados del ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de ratas.

#### Carcinogénesis

No se observaron indicios de tumorigenicidad en los ratones Tg.rasH2 de 6 meses a los que se les administró Cibinqo en dosis orales de un máximo de 75 mg/kg/día y de 60 mg/kg/día en ratones hembra y macho, respectivamente. En el estudio de carcinogénesis de 2 años, se observó una incidencia más alta de timoma benigno en las ratas hembra. No se observaron indicios de timoma relacionado con el abrocitinib en hembras en exposiciones equivalentes a 0,6 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg o en machos en exposiciones equivalentes a 13 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg. Se desconoce la relevancia del timoma benigno en los seres humanos.

#### Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

Cibinqo no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos ni la espermatogénesis. El abrocitinib produjo efectos sobre la fertilidad de las hembras (índice de fertilidad más bajo, cuerpo lúteo, pérdida en los sitios de implantación y postimplantación), pero no se observaron efectos sobre la fertilidad en exposiciones equivalentes a 1,9 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg. Los efectos se revirtieron 1 mes después de la interrupción del tratamiento.

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas o conejos, no se observaron malformaciones fetales. En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas preñadas, no se observaron efectos sobre la supervivencia embriofetal ni el desarrollo morfológico fetal en exposiciones equivalentes a 4 veces el AUC en seres humanos no unido en la MRHD de 200 mg. Se observó un aumento en la incidencia de falanges no osificadas en las extremidades anteriores en los fetos en exposiciones equivalentes a 4 veces el AUC en seres humanos no unido en la MRHD de 200 mg.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas, si bien se observó un aumento en la letalidad embriofetal, no se observó ninguna en exposiciones equivalentes a 10 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg. Se observó un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas en 13 costillas cortas, procesos ventrales reducidos, costillas engrosadas y metatarsianos no osificados en los fetos, pero ninguno se observó en exposiciones equivalentes a 2,3 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas preñadas, las hembras presentaron distocia con parto prolongado, mientras que las crías tuvieron pesos corporales más bajos y supervivencia posnatal más baja. No se observó ninguna toxicidad materna ni del desarrollo en las hembras ni en las crías en exposiciones equivalentes a 2,3 veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg.

La administración de abrocitinib en ratas jóvenes (comparables a un ser humano de 3 meses) dio como resultado hallazgos óseos macroscópicos y microscópicos. Cuando la administración de la dosis se inició el día 10 posnatal (en exposiciones  $\geq 0,8$  veces el AUC en seres humanos en la MRHD de 200 mg), se observaron hallazgos óseos macroscópicos (rotación anómala y/o uso deficiente de las extremidades anteriores o posteriores o las patas, fracturas y/o anomalías de la cabeza femoral). Solo el hallazgo de distrofia ósea microscópica (similar al observado en los estudios de toxicidad general de un máximo de un mes) fue totalmente reversible después de la interrupción del tratamiento.

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:**

### Mujeres con capacidad reproductiva

Se debe indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de Cibinqo. Se debe fomentar la planificación y la prevención de embarazo en las mujeres con capacidad reproductiva.

### Embarazo

Hay datos limitados o nulos sobre el uso del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que el abrocitinib provoca variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y que afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en ratas (ver Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad). Cibinqo está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

### Lactancia

No hay datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche humana, los efectos sobre el lactante ni los efectos sobre la producción de leche. El abrocitinib se excretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes y Cibinqo está contraindicado durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

### Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración de Cibinqo por vía oral puede producir una reducción temporal en la fertilidad en mujeres con capacidad reproductiva. Los efectos sobre la fertilidad en ratas hembra fueron reversibles un mes después del cese de la administración del abrocitinib por vía oral (ver Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad).

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

El efecto sedante de Cibinqo es nulo o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten mareo después de tomar abrocitinib deben evitar conducir o utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se informaron más frecuentemente y se produjeron en  $\geq 2$  % de los pacientes tratados con 200 mg de Cibinqo en los estudios controlados con placebo son náuseas (15,1 %), dolor de cabeza (7,9 %), acné (4,8 %), herpes simple (4,2 %), creatina fosfoquinasa en sangre elevada (3,8 %), vómitos (3,5 %), mareos (3,4 %) y dolor en la zona superior del abdomen (2,2 %). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3 %) (ver Advertencias y Precauciones).

### Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató a un total de 3128 pacientes con Cibinqo en estudios clínicos de la dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 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 Cibinqo en comparación con el placebo durante un período máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2, se incluyen las reacciones adversas observadas en estudios clínicos de la dermatitis atópica presentados por clasificación de órgano, aparato o sistema y frecuencia, en las siguientes categorías: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1000$  a



<1/100); raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10.000$ ). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

**Tabla 2. Reacciones adversas**

Clasificación de órgano, aparato o sistema	Muy común	Común	No común
Infecciones e infestaciones		Herpes simple <sup>a</sup> Herpes zóster <sup>b</sup>	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia <sup>c</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar <sup>d</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómitos Dolor en la zona superior del abdomen	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Exploraciones complementarias		Creatina fosfoquinasa elevada $> 5 \times \text{ULN}^e$	

a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis herpetiforme.

b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.

c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.

d. Eventos trombóticos venosos incluyen trombosis venosa profunda.

e. Incluye cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (ver el texto a continuación). ULN, *upper level normal*: nivel superior normal.

### Descripción de determinadas reacciones adversas

#### *Infecciones*

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, se han informado 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 100 mg y 200 mg de Cibinqo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al fármaco relacionadas con infección en los grupos de 200 mg y 100 mg en comparación con el de 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 eventos de herpes zóster involucraron un único dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6 %), la mayoría de las cuales no fueron serias. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue más alta que la de los pacientes de 18 a 65 años de edad (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menores de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica grave en el inicio (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue más alta que la de los pacientes con dermatitis atópica moderada en el inicio (2,49 por cada 100 pacientes-año) (ver Advertencias y Precauciones).

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre los pacientes tratados con Cibinqo, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,18 por cada 100 pacientes-año tratados con 100 mg y de 2,11 por cada 100 pacientes-año tratados con 200 mg. Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Eventos trombóticos venosos incluida la embolia pulmonar*

Entre todos los pacientes tratados con Cibinqo, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de PE fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg. La tasa de DVT fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Trombocitopenia*

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, el tratamiento se asoció con una reducción relacionada con la dosis en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos se observaron en el plazo de 4 semanas, después del cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial pese a la continuación del tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,1 % de los pacientes que estuvieron expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a Cibinqo, incluidos los del estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,1 % de los pacientes tratados con 200 mg, lo que sucedió en la semana 4. Una proporción más alta de pacientes de 65 años de edad y mayores presentaron un recuento de plaquetas nadir  $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$  (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Linfopenia*

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, se produjeron ALC confirmados  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,3 % de los pacientes tratados con 200 mg y el 0 % de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Los dos casos se produjeron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a Cibinqo, incluido el estudio de extensión a largo plazo, el ALC confirmado  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0,56 por cada 100 años-paciente para 200 mg y de 0 por cada 100 años-paciente para 100 mg, la tasa más alta se observó en pacientes 65 años de edad y mayores (ver Advertencias y Precauciones). No hubo pacientes adolescentes que desarrollaran un ALC  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

#### *Aumentos de lípidos*

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, hubo un aumento relacionado con la dosis en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-c) en comparación con el placebo en la semana 4; este aumento se mantuvo hasta la visita final en el período de tratamiento. La mediana del cambio porcentual en el LDL-c en la semana 4 fue de 9,1 %, 4,9 % y -2,8 % en pacientes expuestos a 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente; en el mes 12, la mediana del cambio porcentual fue de 22,8 % y 13,7 % en los grupos de 200 mg y 100 mg, respectivamente. La mediana del cambio porcentual en el HDL-c en la semana 4 fue de 20,0 %, 12,1 % y 0 % en los pacientes expuestos a 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente; en el mes 12, la mediana del cambio



porcentual fue de 17,1 % y 8,9 % en los grupos de 200 mg y 100 mg, respectivamente. Se produjeron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4 % de los pacientes expuestos a Cibinqo 100 mg, el 0,6 % de los pacientes expuestos a 200 mg y el 0 % de los pacientes expuestos al placebo (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Aumentos de la CPK*

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de la creatina fosfoquinasa (*creatine phosphokinase*, CPK) ( $>5 \times \text{ULN}$ ) 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 Cibinqo. La mayoría de los aumentos fueron pasajeros y ninguno provocó la discontinuación.

#### *Náuseas*

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, se informaron 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, respectivamente. Se produjo discontinuación debido a náuseas en el 0,4 % de los pacientes tratados con Cibinqo. Entre los pacientes con náuseas, el 63,5 % de los pacientes comenzó con náuseas durante la primera semana del tratamiento. La mediana de la duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve o moderada.

#### *Acné*

En estudios controlados con placebo de una duración máxima de 16 semanas, se informó acné en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo y en el 1,8 % y el 4,8 % de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Ningún sujeto discontinuó debido a un evento de acné. Todos los eventos fueron de gravedad leve a moderada.

#### Población pediátrica

Se enroló a un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en estudios de la dermatitis atópica con Cibinqo. El perfil de seguridad observado en los adolescentes en los estudios clínicos de la dermatitis atópica fue similar al de la población adulta (ver Posología y Modo de administración).

#### 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 de Farmacovigilancia del ANMAT.

<http://www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp>

#### **EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD**

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Cibinqo como monoterapia y en combinación con tratamientos tópicos medicados de base durante 12 a 16 semanas en 1616 pacientes en 3 estudios pivotaes, de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (MONO-1, MONO-2 y COMPARE). Además, se evaluaron la eficacia y la seguridad de Cibinqo como monoterapia durante 52 semanas (con la opción de tratamiento de rescate para los pacientes con exacerbación) en 1233 pacientes en un estudio de inducción, fase 3, con retirada aleatorizada, doble ciego, controlado con placebo (REGIMEN). Los pacientes en estos 4 estudios tenían 12 años de edad o más y dermatitis atópica moderada a grave según se definió con un puntaje  $\geq 3$  en la evaluación global del investigador (*Investigator's Global Assessment*, IGA), un puntaje  $\geq 16$  en el índice de extensión y gravedad del eccema (*Eczema Area and Severity Index*,

EASI), una afectación de la superficie corporal (*Body Surface Area, BSA*)  $\geq 10\%$  y un puntaje  $\geq 4$  en la escala numérica que mide la gravedad máxima del prurito (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PP-NRS*) al inicio antes de la aleatorización. Los pacientes que anteriormente presentaron una respuesta inadecuada o para quienes los tratamientos tópicos estaban desaconsejados desde el punto de vista médico o que habían recibido tratamientos sistémicos eran elegibles para la inclusión. Todos los pacientes que completaron los estudios originales eran elegibles para el enrolamiento en el estudio de extensión a largo plazo EXTEND.

#### Características iniciales

Entre todos los grupos de tratamiento de los estudios controlados con placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) y el estudio de inducción, abierto, con retirada aleatorizada (REGIMEN), 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 la edad era de 32,1 a 37,7 años. En estos estudios, del 32,2 % al 40,8 % tenían una IGA inicial de 4 (dermatitis atópica grave) y del 41,4 % al 59,5 % de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para la dermatitis atópica. La media inicial del puntaje de EASI osciló de 28,5 a 30,9, la PP-NRS inicial osciló de 7,0 a 7,3 y el índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*) osciló de 14,4 a 16,0.

#### Respuesta clínica

##### Estudios de 12 semanas como monoterapia (MONO-1, MONO-2) y de 16 semanas en combinación TCS (COMPARE)

Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó ambos criterios principales de valoración de IGA 0 o 1 y/o EASI-75 con 100 mg o 200 mg una vez al día de Cibinqo en comparación con el placebo en la semana 12 o la semana 16 (ver la Tabla 3).

Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó una mejora de al menos 4 puntos en la PP-NRS con 100 mg o 200 mg una vez al día de Cibinqo en comparación con el placebo. Esta mejora se observó ya en la semana 2 y continuó hasta la semana 12 (Figura 1).

En el estudio COMPARE, se demostró la superioridad de Cibinqo 200 mg en comparación con dupilumab en la semana 2 en la proporción de pacientes que alcanzó una mejora de 4 puntos en la PP-NRS con respuestas de picazón significativamente más altas observadas desde el día 4 después de la primera dosis.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (p. ej., peso, edad, sexo, raza y tratamiento previo con inmunodepresores sistémicos) en los estudios MONO-1, MONO-2 y COMPARE concordaron con los resultados en la población general del estudio.

**Tabla 3. Resultados de eficacia de Cibinqo como monoterapia en la semana 12**

	MONO-1 <sup>c</sup>			MONO-2 <sup>c</sup>		
	Semana 12					
	CBQ como monoterapia		PBO N = 77	CBQ como monoterapia		PBO N = 78
200 mg QD N = 154	100 mg QD N = 156	200 mg QD N = 155		100 mg QD N = 158		
	<b>% de pacientes con respuesta (CI del 95 %)</b>					
IGA 0 o 1 <sup>a</sup>	43,8 <sup>d</sup> (35,9, 51,7)	23,7 <sup>d</sup> (17,0, 30,4)	7,9 (1,8, 14,0)	38,1 <sup>d</sup> (30,4, 45,7)	28,4 <sup>d</sup> (21,3, 35,5)	9,1 (2,7, 15,5)
EASI-75 <sup>b</sup>	62,7 <sup>d</sup> (55,1, 70,4)	39,7 <sup>d</sup> (32,1, 47,4)	11,8 (4,6, 19,1)	61,0 <sup>d</sup> (53,3, 68,7)	44,5 <sup>d</sup> (36,7, 52,3)	10,4 (3,6, 17,2)
EASI-90 <sup>b</sup>	38,6 <sup>e</sup> (30,8, 46,3)	18,6 <sup>e</sup> (12,5, 24,7)	5,3 (0,2, 10,3)	37,7 <sup>e</sup> (30,0, 45,3)	23,9 <sup>e</sup> (17,2, 30,6)	3,9 (0,0, 8,2)
PP-NRS	35,4 <sup>e</sup>	21,1 <sup>e</sup>	3,2	32,4 <sup>e</sup>	21,3 <sup>e</sup>	5,5

(0 o 1)	(27,2, 43,6)	(13,9, 28,4)	(0,0, 7,5)	(24,5, 40,2)	(14,5, 28,0)	(0,3, 10,7)
PSAAD <sup>f</sup>	-3,2 <sup>d</sup> (-3,6, -2,8)	-2,2 <sup>d</sup> (-2,6, -1,9)	-1,1 (-1,7, -0,6)	-3,0 <sup>d</sup> (-3,3, -2,7)	-2,4 <sup>d</sup> (-2,8, -2,1)	-0,8 (-1,3, -0,3)

Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; CI = intervalo de confianza; EASI = índice de extensión y gravedad del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = cantidad de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = escala numérica que mide la gravedad máxima del prurito; PSAAD = evaluación del prurito y de los síntomas para la dermatitis atópica; QD = una vez al día.

- a. Los pacientes con respuesta IGA fueron pacientes con un puntaje IGA de despejado (0) o casi despejado (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del inicio de  $\geq 2$  puntos.
- b. Los pacientes con respuesta EASI-75, -90 fueron pacientes con mejoras de  $\geq 75\%$  y  $\geq 90\%$ , respectivamente, en el EASI respecto del inicio.
- c. Cibinqo como monoterapia.
- d. Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente al placebo.
- e. Estadísticamente significativo sin ajuste por multiplicidad frente al placebo.
- f. Los resultados que se muestran son el cambio medio de mínimos cuadrados respecto del inicio.

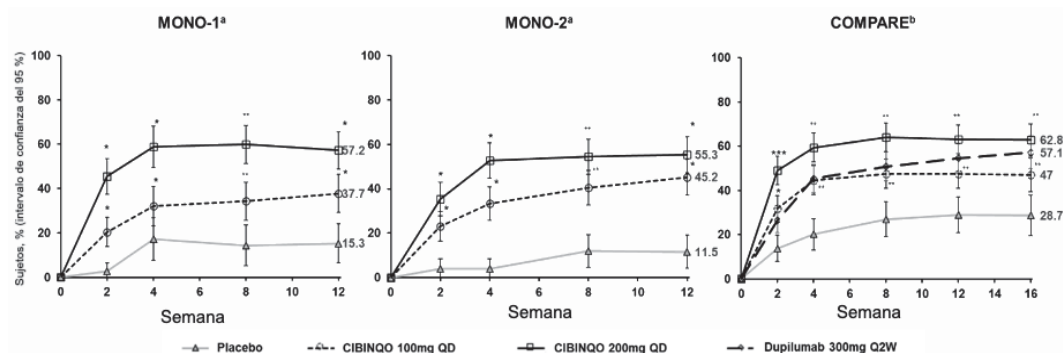
**Tabla 4. Resultados de eficacia de Cibinqo en combinación con tratamiento tópico en la semana 12 y la semana 16**

	COMPARE <sup>c</sup>							
	Semana 12				Semana 16			
	CBQ + tópicos		PBO + tópicos N = 131	DUP + tópicos N = 243	CBQ + tópicos		PBO + tópicos N = 131	DUP + tópicos N = 243
	200 mg N = 226	100 mg N = 238			200 mg N = 226	100 mg N = 238		
<b>% de pacientes con respuesta (CI del 95 %)</b>								
IGA 0 o 1 <sup>a</sup>	48,4 <sup>d</sup> (41,8, 55,0)	36,6 <sup>d</sup> (30,4, 42,8)	14,0 (8,0, 19,9)	36,5 (30,4, 42,6)	47,5 <sup>d</sup> (40,9, 54,1)	34,8 <sup>d</sup> (28,6, 40,9)	12,9 (7,0, 18,8)	38,8 (32,5, 45,1)
EASI-75 <sup>b</sup>	70,3 <sup>d</sup> (64,3, 76,4)	58,7 <sup>d</sup> (52,4, 65,0)	27,1 (19,5, 34,8)	58,1 (51,9, 64,3)	71,0 <sup>d</sup> (65,1, 77,0)	60,3 <sup>d</sup> (53,9, 66,6)	30,6 (22,5, 38,8)	65,5 (59,4, 71,6)
EASI-90 <sup>b</sup>	46,1 <sup>e</sup> (39,5, 52,7)	36,6 <sup>e</sup> (30,4, 42,8)	10,1 (4,9, 15,3)	34,9 (28,8, 40,9)	48,9 <sup>e</sup> (42,3, 55,5)	38,0 <sup>e</sup> (31,7, 44,3)	11,3 (5,7, 16,9)	38,8 (32,5, 45,1)
PP-NRS (0 o 1)	36,9 <sup>e</sup> (30,4, 43,3)	21,1 <sup>e</sup> (15,7, 26,4)	7,4 (2,8, 12,1)	24,9 (19,2, 30,5)	32,0 <sup>e</sup> (25,0, 38,9)	24,7 <sup>e</sup> (18,2, 31,2)	11,7 (5,2, 18,2)	24,2 (18,1, 30,3)
PSAAD <sup>f</sup>	-3,6 <sup>e</sup> (-3,8, -3,3)	-2,7 <sup>e</sup> (-3,0, -2,5)	-1,6 (-2,0, -1,3)	-3,2 (-3,5, -3,0)	-3,6 <sup>e</sup> (-3,8, -3,4)	-2,8 <sup>e</sup> (-3,1, -2,6)	-1,7 (-2,0, -1,3)	-3,4 (-3,6, -3,2)

Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; CI = intervalo de confianza; DUP = dupilumab; EASI = índice de extensión y gravedad del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = cantidad de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = escala numérica que mide la gravedad máxima del prurito; PSAAD = evaluación del prurito y de los síntomas para la dermatitis atópica.

- Los pacientes con respuesta IGA fueron pacientes con un puntaje IGA de despejado (0) o casi despejado (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del inicio de  $\geq 2$  puntos.
- Los pacientes con respuesta EASI-75, -90 fueron pacientes con mejoras de  $\geq 75\%$  y  $\geq 90\%$ , respectivamente, en el EASI respecto del inicio.
- Cibinqo en combinación con tratamiento tópico.
- Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente al placebo.
- Estadísticamente significativo sin ajuste por multiplicidad frente al placebo.
- Los resultados que se muestran son el cambio medio de mínimos cuadrados respecto del inicio.

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



Abreviaturas: PP-NRS = escala numérica que mide la gravedad máxima del prurito; QD = una vez al día. Los pacientes con respuesta PP-NRS4 fueron pacientes con una mejora  $\geq 4$  puntos en la escala numérica que mide la gravedad máxima del prurito (PP-NRS) respecto del inicio.

- Cibinqo utilizado como monoterapia.
- Cibinqo utilizado en combinación con tratamiento tópico medicado.
- \* Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente al placebo.
- \*\* Estadísticamente significativo sin ajuste por multiplicidad frente al placebo.
- \*\*\* Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente al dupilumab.

*Resultados relacionados con la salud*

El tratamiento con cualquiera de las dosis de Cibinqo como monoterapia o en tratamiento de combinación derivó en una mejora en los resultados informados por los pacientes a las 12 semanas en comparación con el placebo. Proporciones más altas de los grupos de tratamiento presentaron reducciones clínicamente significativas en los puntajes totales de DLQI respecto del inicio hasta la semana 12 en comparación con el placebo (definida como una mejora de 4 puntos): 72,6-86,4 % y 67,2-74,7 % con 200 mg y 100 mg del medicamento, respectivamente, frente a 32,3-56,5 % con el placebo y, por separado, un puntaje DLQI <2 representa “ausencia de efectos” de la enfermedad sobre su calidad de vida (26,6-31,9 % y 20,3-21,9 % con 200 mg y 100 mg del medicamento, respectivamente, frente a 5,7-12,1 % con placebo). En ambos grupos, también mejoraron los síntomas de dermatitis atópica informados por los pacientes, la alteración del sueño y los síntomas de ansiedad y depresión en comparación con el placebo a las 12 semanas medidos por la medida de eccema orientada al paciente (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) [los cambios en la media de mínimos cuadrados (*least squares mean*, LSM) fueron de -10,6 a -12,6 y de -6,8 a -9,6 para Cibinqo 200 mg y 100 mg, respectivamente, en comparación con -3,6 a -5,1 con el placebo], la subescala de pérdida del sueño según el índice de dermatitis atópica (*SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD) (los cambios en la LSM fueron de -3,7 a -4,6 y de -2,1 a -3,8 con 200 mg y 100 mg del medicamento, respectivamente, en comparación con -2,4 a -4,6 con el placebo) y los puntajes de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), respectivamente.

*Estudio abierto de inducción aleatorizado de abstinencia (REGIMEN)*

Un total de 1.233 pacientes recibieron Cibinqo de manera abierta. Setecientos noventa y ocho (798) respondedores a la inducción se asignaron al azar a 200 mg o 100 mg de medicamento o placebo.

El tratamiento continuo (200 mg de manera continua) y el tratamiento de mantenimiento de la inducción (200 mg durante 12 semanas seguido de 100 mg) evitaron la exacerbación con una probabilidad del 81,1 % y del 57,4 %, respectivamente, frente al 19,1 % entre los pacientes a los que se les retiró el tratamiento (fueron aleatorizados a placebo) después de 12 semanas de inducción. Trescientos cincuenta y un (351) pacientes, incluidos el 16,2 % de 200 mg, el 39,2 % de 100 mg y el 76,4 % de placebo, recibieron medicamento de rescate de 200 mg de Cibinqo en combinación con tratamiento tópico.

**Tabla 5. Resultados de eficacia de Cibinqo en el estudio REGIMEN**

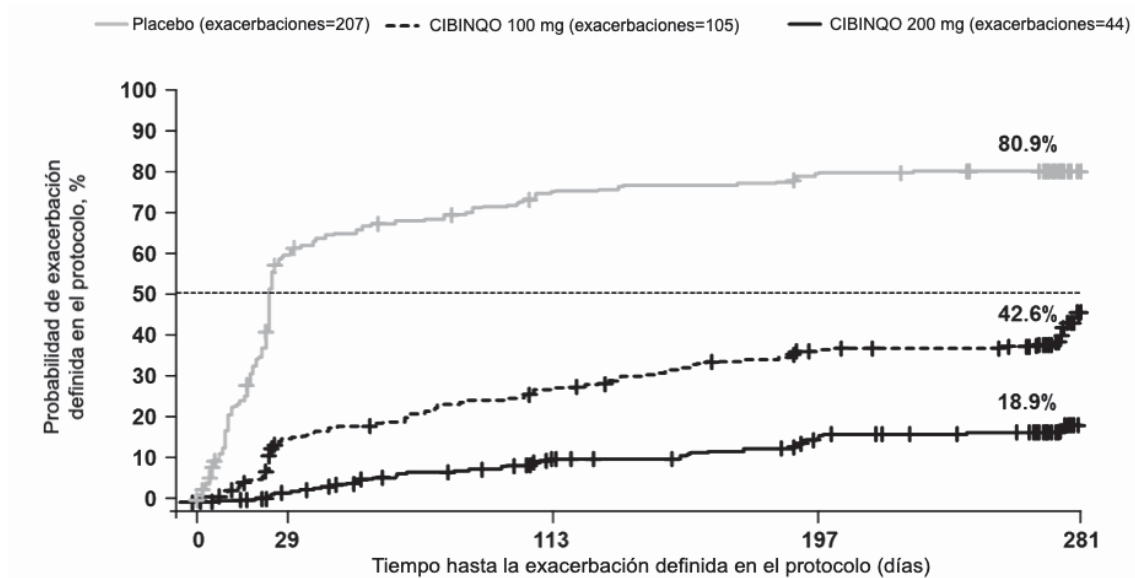
	CBQ como monoterapia Inducción abierta, semana 12 200 mg N = 1233
IGA 0 o 1 <sup>a</sup> % de pacientes con respuesta (CI del 95 %)	65,9 (63,3, 68,6)
EASI-75 <sup>b</sup> % de pacientes con respuesta (CI del 95 %)	75,6 (73,1, 78,0)
Mejora de 4 puntos en la PP-NRS <sup>c</sup> % de pacientes con respuesta (CI del 95 %)	68,3 (65,3, 71,3)

Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; CI = intervalo de confianza; EASI = índice de extensión y gravedad del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = cantidad de pacientes aleatorizados; PP-NRS = escala numérica que mide la gravedad máxima del prurito.

a. Los pacientes con respuesta IGA fueron pacientes con un puntaje IGA de despejado (0) o casi despejado (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del inicio de  $\geq 2$  puntos.

- b. Los pacientes con respuesta EASI-75 fueron pacientes con mejoras de  $\geq 75$  % en el EASI respecto del inicio.
- c. Los pacientes con respuesta PP-NRS4 fueron pacientes con una mejora  $\geq 4$  puntos en la PP-NRS respecto del inicio.

**Figura 2. Tiempo hasta la exacerbación definida en el protocolo**



Cibinqo utilizado como monoterapia.

Exacerbación definida en el protocolo = una pérdida de, al menos, el 50 % de la respuesta EASI en la semana 12 y un puntaje IGA de 2 o más alto.

$p < 0,0001$  con control de la multiplicidad para 200 mg frente al placebo; 100 mg frente al placebo; 200 mg frente a 100 mg.

Se llevó a cabo un análisis multivariante para identificar las variables predictivas de una reducción exitosa de la dosis de 200 mg a 100 mg y la ausencia de exacerbación durante al menos 12 semanas después de la reducción de la dosis. En ese análisis, los pacientes que no habían recibido agentes sistémicos previamente (HR 1,8, CI del 95 % 1,2, 2,6) y los pacientes que tenían una afectación de  $\leq 50$  % de la BSA antes de iniciar el tratamiento con abrocitinib (HR 1,8, CI del 95 % 1,2, 2,6) tenían casi el doble de probabilidades de continuar sin exacerbación definida en el protocolo que aquellos que habían recibido agentes sistémicos previamente y que tenían afectación de  $> 50$  % de la BSA.

#### *Eficacia a largo plazo*

Los pacientes elegibles que completaron el período completo de tratamiento de un estudio original admisible (p. ej., MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) se consideraron para el enrolamiento en el estudio de extensión a largo plazo EXTEND. En el estudio EXTEND, los pacientes recibieron Cibinqo con o sin tratamiento tópico medicado de base. Los pacientes que habían sido aleatorizados al medicamento en 100 mg o 200 mg una vez al día en los estudios originales continuaron con la misma dosis en el estudio EXTEND que en el estudio original, y se mantuvo el ocultamiento.

Entre los pacientes que alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento e ingresaron al estudio EXTEND, la mayoría de los pacientes mantuvo su respuesta en la semana 48 de tratamiento acumulado para ambas dosis de Cibinqo [respuesta del 53 % y 57 % para IGA (0 o 1), del 69 % y 71 % para EASI-75, y del 52 % y 69 % para PP-NRS4 con 100 mg una vez al día y 200 mg una vez al día, respectivamente (utilizando la imputación de los pacientes sin respuesta)].



Entre los pacientes que no alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento e ingresaron al estudio EXTEND, una proporción de los pacientes alcanzó una respuesta de inicio tardío en la semana 24 (respecto del inicio) de tratamiento continuado con Cibinqo [respuesta del 22 % y 27 % para IGA (0 o 1), y del 45 % y 54 % para EASI-75 con 100 mg una vez al día y 200 mg una vez al día, respectivamente (utilizando la imputación de los pacientes sin respuesta)].

#### Población pediátrica

La eficacia y la seguridad de Cibinqo como monoterapia se evaluaron en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (MONO-1, MONO-2) en los cuales se incluyeron 124 pacientes de 12 a menos de 18 años de edad. La eficacia y la seguridad también se evaluaron en un estudio de inducción abierta, con retirada aleatorizada (REGIMEN) en el cual se incluyeron 246 pacientes de 12 a menos de 18 años de edad. 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 Cibinqo en combinación con tratamiento tópico medicado de base se evaluaron en el estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo TEEN. En el estudio se incluyeron 285 pacientes de 12 a menos de 18 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave definida por un puntaje IGA  $\geq 3$ , un puntaje EASI  $\geq 16$ , la afectación de  $\geq 10$  % de la BSA y una PP-NRS  $\geq 4$  en la visita inicial previa a la aleatorización. Los pacientes que tenían una respuesta inadecuada previa o que habían recibido tratamiento sistémico eran elegibles para la inclusión.

#### *Características iniciales*

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

**Tabla 6. Resultados de eficacia de Cibinqo en adolescentes en el estudio TEEN**

	TEEN <sup>d</sup>		
	CBQ		PBO N = 96
	200 mg QD N = 94	100 mg QD N = 95	
IGA 0 o 1 <sup>a</sup> % de pacientes con respuesta (CI del 95 %)	46,2 <sup>e</sup> (36,1, 56,4)	41,6 <sup>e</sup> (31,3, 51,8)	24,5 (15,8, 33,2)
EASI-75 <sup>b</sup> % de pacientes con respuesta (CI del 95 %)	72,0 <sup>e</sup> (62,9, 81,2)	68,5 <sup>e</sup> (58,9, 78,2)	41,5 (31,5, 51,4)
PP-NRS4 <sup>c</sup> % de pacientes con respuesta (CI del 95 %)	55,4 <sup>e</sup> (44,1, 66,7)	52,6 <sup>e</sup> (41,4, 63,9)	29,8 (20,0, 39,5)

Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; CI = intervalo de confianza; EASI = índice de extensión y gravedad del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = cantidad de pacientes tratados; PBO = placebo; PP-NRS = escala numérica que mide la gravedad máxima del prurito; QD = una vez al día.

a. Los pacientes con respuesta IGA fueron pacientes con un puntaje IGA de despejado (0) o casi despejado (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del inicio de  $\geq 2$  puntos.

b. Los pacientes con respuesta EASI-75 fueron pacientes con mejoras de  $\geq 75$  % en el EASI respecto del inicio.

c. Los pacientes con respuesta PP-NRS4 fueron pacientes con una mejora  $\geq 4$  puntos en la PP-NRS respecto del inicio.

d. Cibinqo utilizado en combinación con tratamiento tópico medicado.

e. Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente al placebo.

### **SOBREDOSIS**

En estudios clínicos, se administró Cibinqo hasta una dosis única por vía oral de 800 mg y 400 mg al día durante 28 días. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas y no se identificó ninguna toxicidad específica. En caso de que ocurra una sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas (ver Reacciones Adversas). El tratamiento debe ser sintomático.

Los datos de farmacocinética hasta una dosis única por vía oral de 800 mg (inclusive) en voluntarios adultos sanos indican que se prevé que más del 90 % de la dosis administrada se elimine en el término de 48 horas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

### **MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

*"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"*

Este medicamento contiene lactosa.

### **PRESENTACIONES**

Estuches con 28 comprimidos recubiertos en blisters.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.684

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Dirección Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 22/Feb/2023

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al 0800-266-7902





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-71907173- PFIZER - Prospectos - Certificado N59.684.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 15:27:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 15:27:05 -03:00

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **Información para el paciente**

#### **CIBINQO ABROCITINIB**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

**Lea todo este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Guarde este prospecto. Tal vez necesite leerlo de nuevo.
- Si tiene preguntas adicionales, pregúntele a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se ha recetado solo para usted. No se lo dé a nadie más. Puede dañarlos, aun cuando los signos de la enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta cualquier efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario que no se mencione en este prospecto.

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de CIBINQO 100 mg contiene: Abrocitinib 100 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Fosfato dibásico de calcio anhidro, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry II rosa (33G150000) \*

Cada comprimido recubierto de CIBINQO 200 mg contiene: Abrocitinib 200 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Fosfato dibásico de calcio anhidro, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry II rosa (33G150000) \*

\* Contiene: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato, Polietilenglicol, Triacetina, Óxido de hierro rojo

#### **QUÉ ES CIBINQO Y PARA QUÉ SE USA**

Cibinqo contiene el principio activo abrocitinib. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la Janus kinasa y trabaja reduciendo la actividad de una enzima en el cuerpo denominada "Janus kinasa", que interviene en la inflamación. Al reducir la actividad de esta enzima, ayuda a mejorar el estado de su piel y a reducir la picazón. Además, puede ayudarle a mejorar sus trastornos del sueño (debido a la picazón) y su calidad de vida en general. También ha demostrado mejorar los síntomas de ansiedad y depresión asociados con la dermatitis atópica.

Cibinqo se usa para tratar a adultos y adolescentes mayores de 12 años con dermatitis atópica moderada o grave, también conocida como eccema atópico.

## QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR CIBINQO

### No tome Cibinqo

- si tiene alergia al abrocitinib o a cualquiera de los demás excipientes de este medicamento.
- si tiene una infección seria, incluida la tuberculosis.
- si tiene problemas hepáticos graves.
- si está embarazada o en período de lactancia (consulte la sección Embarazo, anticoncepción y lactancia).

### Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Cibinqo:

- si tiene una infección (fiebre, sudoración o escalofríos, dolor muscular, tos o dificultad para respirar, sangre en la flema, pérdida de peso, diarrea o dolor estomacal, ardor al orinar u orina con más frecuencia que lo habitual, mucho cansancio). Cibinqo puede disminuir la capacidad de su cuerpo para combatir las infecciones y, por lo tanto, podría empeorar una infección que ya tenga o aumentar la probabilidad de que contraiga una nueva infección.
- si tiene, o ha tenido, tuberculosis o ha estado en contacto estrecho con una persona con tuberculosis. Su médico le hará una prueba de tuberculosis antes de comenzar a tomar Cibinqo y puede que la repita durante el tratamiento.
- si ha tenido una infección por herpes (culebrilla), porque Cibinqo puede hacer que vuelva a aparecer. Dígale a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas, ya que pueden ser signos de culebrilla.
- si ha tenido una erupción dolorosa de rápida propagación, ampollas o llagas (con o sin fiebre), conocida como eccema herpético o erupción variceliforme de Kaposi.
- si ha tenido hepatitis B o hepatitis C.
- si ha recibido una vacuna, o planea recibir una vacuna (inmunización); esto es porque no se recomiendan las vacunas a virus atenuados mientras se toma Cibinqo.
- si ha tenido coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar). Dígale a su médico si tiene una pierna hinchada y con dolor, dolor en el pecho o dificultad para respirar ya que pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas.
- si tiene o ha tenido cualquier tipo de cáncer, porque su médico tendrá que decidir si puede recibir Cibinqo.

### Pruebas de control adicionales

Es posible que necesite algunos análisis de sangre antes de comenzar a tomar Cibinqo, o mientras lo está tomando, para comprobar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos, un recuento bajo de plaquetas o un nivel alto de grasa en la sangre (colesterol) y asegurar que el tratamiento no le está causando problemas.

### Niños

No le dé este medicamento a niños menores de 12 años porque aún no se conocen la seguridad ni los beneficios de Cibinqo en este grupo.

### Otros medicamentos y Cibinqo

Dígale a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o piensa tomar cualquier otro medicamento. Su médico puede cambiar la dosis o pedirle que deje de tomar Cibinqo si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para tratar la micosis (como fluconazol), la depresión (como fluoxetina, fluvoxamina), un derrame cerebral (como ticlopidina), ya que pueden aumentar los efectos secundarios de Cibinqo.
- medicamentos para tratar la tuberculosis (como rifampicina), las convulsiones o ataques (como fenitoína), el cáncer de próstata (como apalutamida, enzalutamida) el control de la infección del VIH (como efavirenz), ya que pueden reducir el efecto de Cibinqo.
- medicamentos para tratar la depresión (como seleginina, isocarboxazida) ya que Cibinqo puede aumentar sus efectos secundarios.
- medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca (como digoxina), derrame cerebral (como dabitagrán) o la dermatitis atópica (como ciclosporina), ya que Cibinqo puede aumentar sus efectos secundarios.
- medicamentos para tratar las convulsiones (como S-mefenitoína), ya que Cibinqo puede aumentar sus efectos.
- medicamentos para tratar acv (como clopidogrel), ya que Cibinqo puede disminuir sus efectos.

Si cualquiera de los puntos anteriores se aplica a usted o no tiene seguridad, hable con su médico antes de tomar Cibinqo.

### **Embarazo, anticoncepción y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, piensa que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

#### Embarazo

##### Anticoncepción en las mujeres

Si usted es una mujer con capacidad reproductiva, debería utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con Cibinqo y durante al menos 1 mes después de la última dosis de su tratamiento. Debe avisarle a su médico si queda embarazada ya que este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo.

#### Lactancia

No utilice Cibinqo durante la lactancia, ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche. Usted y su médico deben decidir si va a dar el pecho o usar este medicamento.

### **Conducir y utilizar máquinas**

Cibinqo no causa somnolencia. Sin embargo, si experimenta mareos luego tomar abrocitinib, debe evitar conducir o utilizar máquinas.

### **Cibinqo contiene lactosa**

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

### **Cibinqo contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que es prácticamente “libre de sodio”.

### **CÓMO TOMAR CIBINQO**

Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Consulte con su médico si tiene dudas.

La dosis inicial recomendada para la mayoría de los pacientes es de 200 mg una vez al día. Su médico puede comenzar con una dosis menor de 100 mg una vez al día si usted tiene más de

65 años, si es un adolescente (entre 12 y 17 años) o si tiene algún antecedente o afección médica. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Luego de comenzar el tratamiento, su médico puede disminuir la dosis a 100 mg una vez al día o aumentarla a 200 mg una vez al día en función de cómo responda o cómo tolere el medicamento.

Cibinqo se puede usar con medicamentos para el eccema que se aplican sobre la piel o se puede usar solo.

Si tiene problemas renales que su médico considera moderados a graves o si le han recetado otros medicamentos, la dosis de Cibinqo será de 50 mg o 100 mg una vez al día. Si tiene problemas renales graves, la dosis inicial de Cibinqo será de 50 mg una vez al día. Su médico puede interrumpir el tratamiento de manera temporal o permanente si sus análisis de sangre muestran bajos recuentos de glóbulos blancos o plaquetas.

Si ha estado tomando Cibinqo durante 12 semanas y muestra alguna respuesta, la continuación del tratamiento por más tiempo podría permitir una mejora adicional. Si no hay mejoras después de las primeras 12 semanas, su médico puede decidir interrumpir de manera definitiva el tratamiento.

Cibinqo es de uso oral. Debe tragar el comprimido entero y con agua. No lo parta, triture ni mastique antes de tragarlo ya que podría cambiar el modo en el que ingresa en su cuerpo.

Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos. Si siente náuseas cuando toma este medicamento, puede ayudarlo tomarlo con alimentos. Para ayudarlo a recordar que debe tomar su medicamento, puede resultarle más fácil tomarlo a la misma hora todos los días.

#### **Si toma más Cibinqo de lo que debe**

Si toma más Cibinqo de lo que debe, póngase en contacto con su médico. Puede que sufra alguno de los efectos secundarios descritos en la sección Posibles efectos secundarios.

#### **Si se olvida de tomar Cibinqo**

- Si se olvida de una dosis, tómela apenas lo recuerde.
- Si se olvida su dosis, y faltan menos de 12 horas para la siguiente, no tome la dosis omitida y tome solo la dosis habitual el día siguiente.
- No tome dos dosis para compensar la omitida.

#### **Si deja de tomar Cibinqo**

No debe dejar de tomar Cibinqo sin antes consultarlo con su médico.

Si tiene preguntas adicionales sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico.

#### **POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**

Como todos los medicamentos, este puede causar efectos secundarios, aunque no todos los experimentan.

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

#### **Efectos secundarios graves**

Los efectos secundarios graves son poco comunes (pueden afectar a 1 de 100 personas).

Hable con su médico u obtenga asistencia médica de inmediato si tiene algún signo de:

- Culebrilla (herpes zóster), una erupción dolorosa con ampollas y fiebre.
- Una erupción dolorosa de rápida propagación, ampollas o llagas (con o sin fiebre), conocida como eccema herpético o erupción variceliforme de Kaposi.
- Coágulos de sangre en los pulmones, piernas o pelvis, con síntomas tales como una pierna hinchada, dolor en el pecho o dificultad para respirar.

#### Otros efectos secundarios

**Muy comunes** (pueden afectar a más de 1 de 10 personas)

- Malestar estomacal (náuseas)

**Comunes** (pueden afectar hasta 1 de 10 personas)

- Herpes labial (herpes simple)
- Vómitos
- Dolor en la zona superior del abdomen
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Acné
- Aumento de una enzima llamada fosfoquinasa, que se detecta en un análisis de sangre.

**Poco Comunes** (pueden afectar hasta 1 de 100 personas)

- Neumonía
- Recuento bajo de plaquetas, que se detecta en un análisis de sangre (consulte la sección Advertencias y precauciones).
- Recuento bajo de glóbulos blancos, que se detecta en un análisis de sangre (consulte la sección Advertencias y precauciones).
- Nivel alto de grasa en sangre (colesterol), que se detecta en un análisis de sangre (consulte la sección Advertencias y precauciones).

#### Comunicación de los efectos secundarios

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o comunicarse con ANMAT Responde al 0800-333-1234**

#### SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777

#### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### **No utilizar después de la fecha de vencimiento**

*“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”.*

Este medicamento contiene lactosa.

### **PRESENTACIONES**

Estuches con 28 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.648

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión:

LPD: 22/Feb/2023

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800-266-7902



SIMUNIC Veronica Paula  
CUIL 27232572138

LL-PLD Abrocitinib (Cibinqo)\_UK SPC\_22Feb2023\_v1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-71907173- PFIZER - inf pacientes - Certificado N59.684

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 15:30:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 15:30:40 -03:00