

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CIBINQO 50 mg Comprimidos Recubiertos
CIBINQO 100 mg Comprimidos Recubiertos
CIBINQO 200 mg Comprimidos Recubiertos
(Abrocitinib)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cibinqo 50 mg Comprimidos Recubiertos
Cibinqo 100 mg Comprimidos Recubiertos
Cibinqo 200 mg Comprimidos Recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 50, 100 o 200 mg de abrocitinib.
Para conocer el listado completo de los excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos Recubiertos

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

4.2 Posología y modo 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 recomendada es de 100 mg o 200 mg una vez al día. Para la mayoría de los pacientes, en particular aquellos con enfermedad severa, 200 mg es la dosis inicial recomendada. Una dosis de 100 mg una vez al día es la dosis inicial recomendada para pacientes ≥ 65 años, adolescentes (de 12 a 17 años) y para aquellos que tienen factores de riesgo de desarrollar una reacción adversa al abrocitinib o aquellos que tienen menos probabilidades de tolerar las reacciones adversas (consulte las secciones 4.4 y 4.8). La dosis máxima diaria es de 200 mg. Para conocer las interacciones medicamentosas y las poblaciones especiales, consulte las secciones 4.5 y 5.2.

La dosis puede disminuirse o aumentarse según la tolerabilidad y la eficacia. Puede considerarse la reducción de la dosis después de lograr el control de la enfermedad en pacientes que reciben 200 mg. Algunos pacientes pueden presentar un brote después de la reducción de la dosis. Un mayor riesgo de brote después de la reducción de la dosis se asocia con antecedentes de recibir tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica y una enfermedad extensa que afecta $>50\%$ del área de superficie corporal (ASC).

Cibinqo puede utilizarse con o sin tratamientos tópicos medicados para tratar la dermatitis atópica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Debe considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después de 12 semanas. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 12 semanas.

Inicio del Tratamiento

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o aquellos que tengan un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$ (consulte la sección 4.4).

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, debe advertirse a los pacientes que tomen la dosis lo antes posible, a menos que falten menos de 12 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, la dosificación debe reanudarse a la hora programada regular.

Interrupción de la dosis

Si un paciente contrae una infección seria, septicemia o infección oportunista, debe considerarse la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección (consulte la sección 4.4).

Puede ser necesario interrumpir la dosificación para el manejo terapéutico de alteraciones en los resultados de laboratorio como se describe en la Tabla 1 (consulte la sección 4.4).

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes de la enzima 2C19 del citocromo P450 (CYP) (CYP2C19) (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis inicial recomendada de Cibinco debe reducirse a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración de Cibinco de forma concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína) (consulte la sección 4.5).

Poblaciones especiales*Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 mL/min a $<90 \text{ mL/min}$.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 mL/min a $<60 \text{ mL/min}$), la dosis recomendada de Cibinco debe reducirse a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día (consulte la sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe $<30 \text{ mL/min}$), la dosis inicial recomendada es 50 mg una vez al día. La dosis diaria máxima es de 100 mg (consulte la sección 5.2).

No se ha estudiado Cibinco en pacientes con insuficiencia renal en estado terminal (ERET) que reciben tratamiento de trasplante renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B). No debe utilizarse Cibinco en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C) (consulte la sección 4.3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg***Adultos mayores*

La dosis inicial recomendada para pacientes ≥ 65 años es de 100 mg una vez al día (consulte también la sección 4.4).

Población pediátrica

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

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Cibinqo en niños menores de 12 años. No existen datos disponibles.

Método de administración

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

En pacientes que presentan náuseas, tomar Cibinqo con alimentos puede mejorar el síntoma.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua y no deben partirse, triturarse ni masticarse porque estos métodos no se han estudiado en ensayos clínicos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB) (consulte la sección 4.4).
- Insuficiencia hepática severa (consulte la sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (consulte la sección 4.6).

4.4 Advertencias y precaucionesInfecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben Cibinqo. Las infecciones serias más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía (consulte la sección 4.8).

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con una infección sistémica seria activa (consulte la sección 4.3).

Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de Cibinqo a los pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han estado expuestos a la TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que han residido en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones, o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a una infección.

Debe monitorearse de cerca a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que contraiga una nueva infección durante el tratamiento debe someterse a una evaluación diagnóstica completa e inmediata, y debe iniciarse el tratamiento antimicrobiano adecuado. El paciente debe ser monitoreado de cerca y el tratamiento con Cibinqo debe interrumpirse de forma temporal si el paciente no responde al tratamiento estándar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg***Tuberculosis*

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de TB antes de comenzar el tratamiento y debe considerarse la detección anual de pacientes en áreas altamente endémicas de TB. No debe administrarse abrocitinib a pacientes con TB activa (consulte la sección 4.3). Para los pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente sin tratamiento previo, debe iniciarse la administración del tratamiento preventivo para la tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con Cibinqo.

Reactivación viral

En estudios clínicos se informó la reactivación viral, lo que incluye la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple) (consulte la sección 4.8). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial del estudio (consulte la sección 4.8). Si un paciente desarrolla herpes zóster, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento hasta que se resuelva el episodio.

También se informó eczema herpético (infección viral diseminada principalmente debido al virus del herpes simple) en estudios clínicos con abrocitinib. La afección se caracteriza por una rápida propagación de lesiones vesiculares y erosivas, fiebre y malestar en pacientes con dermatitis atópica y requiere un tratamiento inmediato con agentes antivirales. Debe considerarse la suspensión o interrupción del tratamiento con abrocitinib hasta la resolución de una infección por eczema herpético, según la gravedad del evento.

La detección de hepatitis viral debe realizarse de acuerdo con las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con Cibinqo. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (RCP positiva para hepatitis C) (consulte la sección 5.2). A los pacientes que tuvieron resultados negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, resultados positivos para el anticuerpo del núcleo de la hepatitis B y resultados positivos para el anticuerpo de la superficie de la hepatitis B, se les realizó análisis de ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ). Los pacientes con resultados negativos o por debajo del LLQ para el ADN del VHB podían iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les monitorizó el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, debe consultarse a un especialista hepático.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben Cibinqo. Debe evitarse el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas preventivas contra el herpes zóster, de acuerdo con las guías de inmunización vigentes.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que recibieron abrocitinib (consulte la sección 4.8). Cibinqo debe administrarse con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo que deben considerarse para determinar el riesgo del paciente de TVP/EP incluyen edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de TVP/EP, trastorno protrombótico, administración de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a cirugía mayor o inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, debe suspenderse el tratamiento y debe evaluarse a los pacientes de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Neoplasia maligna (incluso casos de cáncer de piel no melanoma)

En los estudios clínicos con abrocitinib se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC). Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible relación de la exposición al abrocitinib y el desarrollo de neoplasias malignas. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento con Cibinqo antes de iniciarlo en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea un NMSC tratado con éxito o cáncer de cuello uterino *in situ*, o cuando se considere continuar el tratamiento con Cibinqo en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomiendan exámenes cutáneos periódicos en los pacientes con mayor riesgo de presentar cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en menos del 0,5% de los pacientes en estudios clínicos (consulte la sección 4.8). El tratamiento con Cibinqo no debe iniciarse en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, un RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un RAN $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$ (consulte la sección 4.2). El hemograma debe monitorearse 4 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informaron aumentos dependientes de la dosis en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo (consulte la sección 4.8). Los parámetros lipídicos deben evaluarse aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cibinqo y, posteriormente, de acuerdo con su riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto de estos aumentos en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben ser monitoreados aún más y tratados de acuerdo con las guías clínicas, debido a los riesgos cardiovasculares conocidos asociados con la hiperlipidemia.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 1. Medición de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Guía de monitoreo	Acción
Hemograma completo, que incluya el 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 y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: El tratamiento debe interrumpirse si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: El tratamiento debe interrumpirse si el RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y puede reiniciarse una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. El tratamiento debe suspenderse si se confirma.
		RAN: El tratamiento debe interrumpirse si el RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y puede reiniciarse una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: El tratamiento debe interrumpirse si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y puede reiniciarse una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y posteriormente de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Los pacientes deben ser monitoreados de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.
----------------------	---	--

Adultos mayores

Se inscribieron un total de 145 pacientes de 65 años y más en los estudios de Cibirino. 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 y mayores interrumpieron la participación en los estudios clínicos y tenían más probabilidades de presentar eventos adversos serios en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y más tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años y más fue mayor que la de los pacientes más jóvenes (consulte la sección 4.8). Hay datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Excipientes*Lactosa*

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

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

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciónPosibilidad de que otros medicamentos afecten a la farmacocinética de abrocitinib

Abrocitinib es metabolizado de forma predominante por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor grado 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 lo tanto, las exposiciones al abrocitinib y/o sus metabolitos activos pueden verse afectadas por los medicamentos que inhiben o inducen fuertemente la CYP2C19 o la CYP2C9 o que inhiben al transportador OAT3. Los ajustes de dosis, según corresponda, con base en estos resultados, se describen en la sección 4.2.

Administración simultánea con inhibidores de CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administró Cibirino 100 mg de forma concomitante con fluvoxamina (un inhibidor potente de la CYP2C19 y moderado de la CYP3A) o fluconazol (un inhibidor potente de la CYP2C19, moderado de la CYP2C9 y de la CYP3A), el grado de exposición al componente activo del abrocitinib (consulte la sección 5.2) aumentó en un 91% y 155%, respectivamente, en comparación con la administración sola (consulte la sección 4.2).

Administración simultánea con inductores de CYP2C19/CYP2C9

La administración de Cibirino 200 mg después de múltiples dosis de rifampicina, un potente inductor de las enzimas CYP, dio como resultado una reducción de la exposición al componente activo del abrocitinib en aproximadamente un 56% (consulte la sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**Administración simultánea con inhibidores del OAT3

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

Administración simultánea con inhibidores de MAO

In vitro, abrocitinib mostró inhibición reversible de la monoaminoxidasa (MAO) A. La administración simultánea de Cibinqo con inhibidores de MAO como selegilina o isocarboxazida no se ha estudiado en seres humanos. Se debe tener precaución con la administración concomitante del abrocitinib con inhibidores de MAO.

Posibilidad de que Cibinqo afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de Cibinqo en estudios de interacción medicamentosa con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel).

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres con capacidad reproductiva

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis de Cibinqo. Debe fomentarse la planificación y prevención del embarazo para las mujeres en edad fértil.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración de abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en ratas (consulte la sección 5.3). Cibinqo está contraindicado durante el embarazo (consulte la sección 4.3).

Lactancia

No existen datos sobre la presencia del abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes y Cibinqo está contraindicado durante la lactancia (consulte la sección 4.3).

Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, la administración oral del Cibinqo puede tener como resultado una reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de las ratas hembra fueron reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib (consulte la sección 5.3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

4.7 Efectos sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria pesada

Cibinqo tiene un efecto sedante nulo o insignificante. Sin embargo, los pacientes que presenten mareos después de la ingesta de abrocitinib deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas de manera más común que ocurren en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Cibinqo 200 mg en estudios controlados con placebo son náuseas (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de creatina fosfocinasa en sangre (3,8%), vómitos (3,5%), mareos (3,4%) y dolor abdominal superior (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son infecciones (0,3%) (consulte la sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas

Un total de 3.128 pacientes recibieron tratamiento con Cibinqo en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2.089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes que recibieron 100 mg una vez al día; 684 pacientes que recibieron 200 mg una vez al día y 438 pacientes que recibieron placebo), a fin de evaluar la seguridad de Cibinqo 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 la frecuencia, con las siguientes categorías: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
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		Dolor de cabeza Mareos	
Trastornos vasculares			Eventos tromboticos venosos, incluida la embolia pulmonar ^d
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos Dolor abdominal superior	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de la creatina fosfocinasa $> 5 \times \text{LSN}^e$	

a. El herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis herpética.

b. El herpes zóster incluye el herpes zóster oftálmico.

c. La hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.

d. Los eventos tromboticos venosos incluyen trombosis venosa profunda.

e. Incluye cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (ver el texto a continuación).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*Infecciones*

En estudios controlados con placebo, durante un máximo 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 Cibinqo 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con la infección en los grupos de 200 mg y 100 mg en comparación con el 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 eczema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años y más (7,40 por 100 pacientes-año) fue mayor que la de los pacientes de 18 a menos de 65 años (3,44 por 100 pacientes-año) y menores de 18 años (2,12 por 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por 100 años-paciente) fue mayor que la de los pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por 100 años-paciente) (consulte la sección 4.4).

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, la tasa de infecciones serias 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 con Cibinqo, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,18 por 100 años-paciente tratados con 100 mg y 2,11 por 100 años-paciente tratados con 200 mg. Las infecciones serias informadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía (consulte la sección 4.4).

Eventos tromboticos venosos, incluida la embolia pulmonar

Entre todos los pacientes tratados con Cibinqo, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0 por 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg (consulte la sección 4.4).

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con una disminución del recuento de plaquetas relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de las 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regresó al valor inicial a pesar del tratamiento continuo. Se informaron recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a Cibinqo, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos plaquetarios confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, ocurridos en la Semana 4. Una mayor proporción de pacientes de 65 años y más desarrollaron un mínimo de recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (consulte la sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg***Linfopenia*

En estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se produjo un RAL confirmado $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 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 expuestos a Cibirino, incluida la extensión a largo plazo, se informaron RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmados en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, todos los cuales eran de 65 años y más (consulte la sección 4.4).

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, hubo un aumento relacionado con la dosis en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), el colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) en relación con el placebo en la Semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. La mediana del cambio porcentual en el c-LDL en la Semana 4 fue del 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 c-HDL en la Semana 4 fue del 20,0%, 12,1% y 0% en 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. Los eventos relacionados con la hiperlipidemia se produjeron en el 0,4% de los pacientes expuestos a Cibirino 100 mg, el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y el 0% de los pacientes expuestos a placebo (consulte la sección 4.4).

Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ($>5 \times \text{LSN}$) 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 Cibirino, respectivamente. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna provocó la interrupción.

Náuseas

En estudios controlados con placebo, durante un máximo 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. La interrupción del tratamiento debido a náuseas se produjo en el 0,4% de los pacientes tratados con Cibirino. Entre los pacientes con náuseas, el 63,5% de los pacientes presentó el comienzo de las 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 severidad leve a moderada.

Acné

En estudios controlados con placebo, de hasta 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 interrumpió el tratamiento debido a un evento de acné. Todos los eventos fueron de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió a un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica de Cibirino. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta (consulte la sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a informar las sospechas de reacciones adversas.

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 monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas (consulte la sección 4.8). El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Los datos farmacocinéticos de una dosis oral única de hasta 800 mg inclusive en adultos voluntarios sanos indican que se espera que más del 90% de la dosis administrada se elimine en el plazo de 48 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otras preparaciones dermatológicas, agentes para la dermatitis, excluidos los corticosteroides; código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos (ATC): D11AH08

Mecanismo de acción

Cibinqo es un inhibidor de la Janus cinasa (JAK) 1. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales que surgen de las interacciones de citocinas o de receptores del factor de crecimiento en la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y en la función de células inmunitarias. Las JAK fosforilan y activan los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) que modulan la actividad intracelular, incluida la expresión del gen. La inhibición de JAK1 modula las vías de señalización previniendo la fosforilación y activación de los STAT.

En ensayos bioquímicos, el abrocitinib tiene selectividad por JAK1 sobre las otras 3 isoformas de JAK: JAK2 (28 veces), JAK3 (>340 veces) y tirosina cinasa 2 (TYK2, 43 veces). En entornos celulares, inhibe preferentemente la fosforilación de los STAT inducida por citocinas mediante pares de señalización que involucran a JAK1 y evita la señalización por pares JAK2/JAK2 o JAK2/TYK2. Actualmente se desconoce la relevancia de la inhibición enzimática selectiva de enzimas JAK específicas para el 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 interleucina-31 (IL-31) y el timo y la quimioquina regulada por activación (TARC). Estos cambios volvieron casi al valor inicial en el plazo de las 4 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con el medicamento.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad de Cibinqo como monoterapia y en combinación con tratamientos tópicos medicados de base durante 12 a 16 semanas se evaluaron en 1616 pacientes en 3 estudios fundamentales de Fase 3 aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo (MONO-1, MONO-2 y COMPARE). Además, se evaluó la eficacia y seguridad de Cibinqo en monoterapia durante 52 semanas (con la opción de tratamiento de rescate en pacientes con brotes) en 1233 pacientes en un estudio de Fase 3 de inducción, retirada aleatoria, a doble ciego, controlado con placebo (REGIMEN). Los pacientes de estos 4 estudios

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

eran mayores de 12 años con dermatitis atópica de moderada a severa según lo definido por el puntaje de la Evaluación Global del Investigador (IGA) ≥ 3 , el puntaje del Índice de Severidad y Área del Eczema (EASI) ≥ 16 , la afectación del ASC $\geq 10\%$ y la Escala de Clasificación Numérica del Prurito Máximo (PP-NRS) ≥ 4 en el período inicial del estudio antes de la aleatorización. Los pacientes que tenían una respuesta inadecuada previa o para quienes los tratamientos tópicos no eran médicamente aconsejables o que habían recibido tratamientos sistémicos fueron elegibles para su inclusión. Todos los pacientes que completaron los estudios originales fueron elegibles para inscribirse en el estudio de extensión a largo plazo EXTEND.

Características iniciales

En los estudios controlados con placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) y el estudio de inducción abierto, con retirada aleatoria (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 edad media era de 32,1 a 37,7 años. En estos estudios, del 32,2% al 40,8% tenían un IGA inicial de 4 (dermatitis atópica severa) y del 41,4% al 59,5% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para tratar la dermatitis atópica. El puntaje EASI medio inicial varió de 28,5 a 30,9, la PP-NRS inicial varió de 7,0 a 7,3 y el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) inicial varió de 14,4 a 16,0.

Respuesta clínica

Estudios de monoterapia de 12 semanas (MONO-1, MONO-2) y de combinación con corticosteroides tópicos (TCS) de 16 semanas (COMPARE)

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes logró al menos una mejora de 4 puntos de PP-NRS con 100 mg o 200 mg de Cibinqo una vez al día en comparación con placebo. Esta mejora se observó desde la Semana 2 y persistió 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 para la proporción de pacientes que lograron una mejora de 4 puntos de PP-NRS con respuestas de picazón significativamente más altas observadas ya en el Día 4 después de la primera dosis.

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

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

	MONO-1 ^c			MONO-2 ^c		
	Semana 12			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		
	% de pacientes que respondieron al tratamiento (IC del 95%)					
IGA 0 o 1 ^a	43,8 ^d (35,9; 51,7)	23,7 ^d (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^d (30,4; 45,7)	28,4 ^d (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-75 ^b	62,7 ^d (55,1; 70,4)	39,7 ^d (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^d (53,3; 68,7)	44,5 ^d (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
EASI-90 ^b	38,6 ^c	18,6 ^c	5,3	37,7 ^c	23,9 ^c	3,9

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

	(30,8; 46,3)	(12,5; 24,7)	(0,2; 10,3)	(30,0; 45,3)	(17,2; 30,6)	(0,0; 8,2)
PP-NRS (0 o 1)	35,4 ^e (27,2; 43,6)	21,1 ^e (13,9; 28,4)	3,2 (0,0; 7,5)	32,4 ^e (24,5; 40,2)	21,3 ^e (14,5; 28,0)	5,5 (0,3; 10,7)
PSAAD ^f	-3,2 ^d (-3,6; -2,8)	-2,2 ^d (-2,6; -1,9)	-1,1 (-1,7; -0,6)	-3,0 ^d (-3,3; -2,7)	-2,4 ^d (-2,8; -2,1)	-0,8 (-1,3; -0,3)

Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; IC = intervalo de confianza; EASI = Índice de Área y Severidad del Eczema; IGA = Evaluación General del Investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = Escala de Clasificación Numérica del Prurito Máximo; PSAAD = Evaluación del Prurito y Síntomas para la Dermatitis Atópica; QD = una vez al día.

- Los pacientes con respuesta de IGA fueron pacientes con un puntaje de IGA exento (0) o casi exento (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del período inicial de frecuencia de ≥ 2 puntos.
- Los pacientes con respuesta de EASI-75 y EASI-90 fueron pacientes con una mejora de $\geq 75\%$ y $\geq 90\%$, respectivamente en EASI, con respecto al período inicial.
- Cibinqo como monoterapia.
- 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 con respecto al valor inicial.

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

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

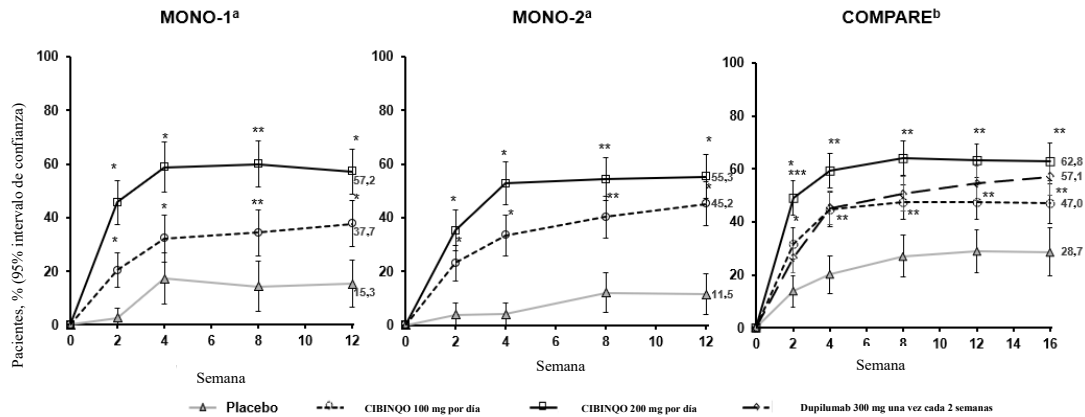
Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; IC = intervalo de confianza; DUP = Dupilumab; EASI = Índice de Área y Severidad del Eczema; IGA = Evaluación General del Investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = Escala de Clasificación Numérica del Prurito Máximo; PSAAD = Evaluación del Prurito y Síntomas para la Dermatitis Atópica.

- Los pacientes con respuesta de IGA fueron pacientes con un puntaje de IGA exento (0) o casi exento (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del período inicial de frecuencia de ≥ 2 puntos.
- Los pacientes con respuesta de EASI-75 y EASI-90 fueron pacientes con una mejora de $\geq 75\%$ y $\geq 90\%$, respectivamente en EASI, con respecto al período inicial.
- Cibinqo en combinación con el 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 con respecto al valor inicial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

La proporción de pacientes que alcanzaron 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 PP-NRS4 con el paso del tiempo en MONO-1, MONO-2 y COMPARE



Abreviaturas: PP-NRS = Escala de Clasificación Numérica del Prurito Máximo; QD = una vez al día.

Los que respondieron a PP-NRS4 fueron pacientes con una mejora de ≥ 4 puntos en la Escala de Clasificación Numérica del Prurito Máximo (PP-NRS) respecto al período inicial.

a. Cibinqo administrado como monoterapia.

b. Cibinqo administrado 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 a dupilumab.

Resultados relacionados con la salud

El tratamiento con cualquier dosis de Cibinqo como monoterapia o tratamiento de combinación produjo una mejora de los resultados informados el paciente a las 12 semanas en comparación con el placebo. Proporciones más altas de los grupos de tratamiento tuvieron reducciones clínicamente significativas en los puntajes totales del DLQI respecto al período inicial hasta la Semana 12 en comparación con el placebo (definido como una mejora de 4 puntos): 72,6% a 86,4% y 67,2 a 74,7% con 200 mg y 100 mg de medicamento, respectivamente, frente a 32,3% a 56,5% para placebo y, por separado, un puntaje DLQI < 2 que representa “ningún efecto” de la enfermedad en la calidad de vida (de 26,6% a 31,9% y de 20,3% a 21,9% con 200 mg y 100 mg de medicamento, respectivamente, frente a de 5,7% a 12,1% para placebo). Ambos grupos también mejoraron los síntomas de dermatitis atópica, trastornos del sueño y síntomas de ansiedad y depresión informados por los pacientes en comparación con el placebo a las 12 semanas, según lo medido por la Medición de Eczema Orientada al Paciente (POEM) (los cambios en la media de mínimos cuadrados [LSM] fueron de $-10,6$ a $-12,6$ y $-6,8$ a $-9,6$ para Cibinqo 200 mg y 100 mg, respectivamente, en comparación con $-3,6$ a $-5,1$ para placebo), la subescala de pérdida de sueño del Puntaje de Dermatitis Atópica (SCORAD) (los cambios en LSM fueron de $-3,7$ a $-4,6$ y de $-2,1$ a $-3,8$ con 200 mg y 100 mg de medicamento, respectivamente, en comparación con $-2,4$ a $-4,6$ para el placebo) y los puntajes de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Estudio de inducción abierto con retirada aleatoria (REGIMEN)

Un total de 1233 pacientes recibieron Cibinqo de forma abierta. Setecientos noventa y ocho (798) pacientes que respondieron a la inducción se aleatorizaron a 200 mg o 100 mg de medicamento o placebo. El tratamiento continuo (200 mg continuos) y el tratamiento de inducción-mantenimiento (200 mg durante 12 semanas seguidos de 100 mg) previnieron el brote con un 81,1% y un 57,4% de probabilidad, respectivamente, frente al 19,1% entre los pacientes que retiraron el tratamiento (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 los pacientes con placebo recibieron medicación de rescate de 200 mg de Cibinqo en combinación con tratamiento tópico.

Tabla 5. Resultados de la eficacia de Cibinqo en REGIMEN

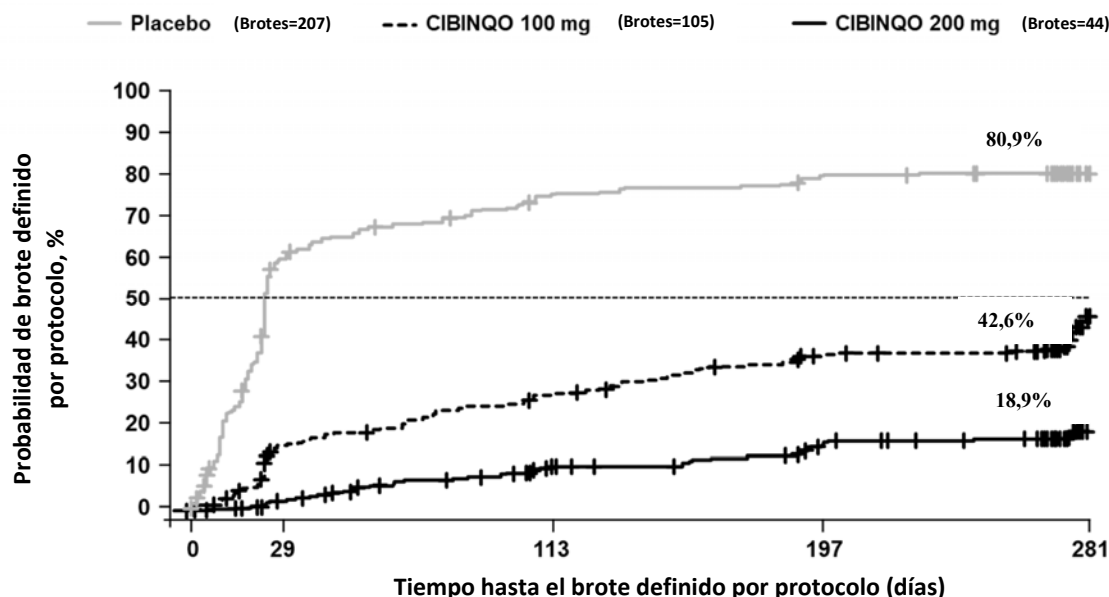
	CBQ como monoterapia Inducción abierta, Semana 12 200 mg N = 1233
IGA 0 o 1 ^a % de pacientes que respondieron al tratamiento (IC del 95%)	65,9 (63,3, 68,6)
EASI-75 ^b % de pacientes que respondieron al tratamiento (IC del 95%)	75,6 (73,1, 78,0)
PP-NRS 4 puntos de mejora ^c % de pacientes que respondieron al tratamiento (IC del 95%)	68,3 (65,3, 71,3)

Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; IC = intervalo de confianza; EASI = Índice de Área y Severidad del Eczema; IGA = Evaluación General del Investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PP-NRS = Escala de Clasificación Numérica del Prurito Máximo.

- Los pacientes con respuesta de IGA fueron pacientes con un puntaje de IGA exento (0) o casi exento (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del período inicial de frecuencia de ≥ 2 puntos.
- Los pacientes con respuesta de EASI-75 fueron pacientes con una mejora de $\geq 75\%$ en EASI respecto al período inicial.
- Los que respondieron a PP-NRS4 fueron pacientes con una mejora de ≥ 4 puntos en PP-NRS respecto al período inicial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Figura 2. Tiempo hasta el brote definido por el protocolo



Cibinqo administrado como monoterapia.

Brote definido por 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.

$p < 0,0001$ controlado por multiplicidad, 200 mg frente al placebo; 100 mg frente al placebo; 200 mg frente a 100 mg.

Se realizó un análisis multivariado para identificar factor de predicción de disminuir con éxito la dosis de 200 mg a 100 mg y permanecer libre de brotes durante al menos 12 semanas después de la disminución de la dosis. En ese análisis, los pacientes que no habían recibido agentes sistémicos previos (cociente de riesgos instantáneos [HR] de 1,8; IC del 95%: 1,2; 2,6) y los pacientes que tenían una afectación de ASC $\leq 50\%$ antes de comenzar el tratamiento con abrocitinib (HR de 1,8; IC del 95%: 1,2; 2,6) tenían casi el doble de probabilidad de permanecer exentos de brotes definidos por el protocolo que aquellos que habían recibido agentes sistémicos previos y que tenían una afectación de ASC $> 50\%$.

Eficacia a largo plazo

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Entre los pacientes que lograron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y entraron en EXTEND, la mayoría de los pacientes mantuvieron su respuesta en la Semana 48 de tratamiento acumulativo para ambas dosis de Cibinqo (53% y 57% para la respuesta a IGA [0 o 1], 69% y 71% para EASI-75 y 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 paciente sin respuesta]).

Entre los pacientes que no lograron respuesta después de 12 semanas de tratamiento y entraron en EXTEND, una proporción de pacientes logró una respuesta de inicio tardío en la Semana 24 (respecto al período inicial) de tratamiento continuo con Cibinqo (22% y 27% para respuesta a IGA [0 o 1], y 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 paciente sin respuesta]).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos pospuso la obligación de presentar los resultados de estudios con Cibinqo en 1 o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la dermatitis atópica (consulte la sección 4.2).

La eficacia y la seguridad de Cibinqo como monoterapia se evaluó en 2 estudios de Fase 3, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo (MONO-1, MONO-2) que incluyeron 124 pacientes que tenían entre 12 y menos de 18 años de edad. La eficacia y la seguridad también se evaluaron en un estudio de inducción abierto y retirada aleatoria (REGIMEN) que incluyó a 246 pacientes que tenían entre 12 y menos de 18 años de edad. En estos estudios, los resultados en el subgrupo de adolescentes fueron coherentes con los resultados en la población general del estudio.

La eficacia y la seguridad de Cibinqo en combinación con el tratamiento tópico medicado de base se evaluó en el ensayo de Fase 3 aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo TEEN. El estudio incluyó a 285 pacientes que tenían entre 12 y menos de 18 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa según la definición de puntaje IGA ≥ 3 , puntaje EASI ≥ 16 , afectación de ASC $\geq 10\%$ y PP-NRS ≥ 4 en la visita inicial previa a la aleatorización. Los pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada previa o que habían recibido tratamiento sistémico fueron elegibles para la inclusión.

Características iniciales

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 pacientes negros. La mediana de edad fue de 15 años y la proporción de pacientes con dermatitis atópica severa (IGA de 4) fue del 38,6%.

Tabla 6. Resultados de la eficacia de Cibinqo en adolescentes en TEEN

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Abreviaturas: CBQ = Cibinqo; IC = intervalo de confianza; EASI = Índice de Área y Severidad del Eczema; IGA = Evaluación General del Investigador; N = número de pacientes tratados; PBO = placebo; PP-NRS = Escala de Clasificación Numérica del Prurito Máximo; QD= una vez al día.

- Los pacientes con respuesta de IGA fueron pacientes con un puntaje de IGA exento (0) o casi exento (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción respecto del período inicial de frecuencia de ≥ 2 puntos.
- Los pacientes con respuesta de EASI-75 fueron pacientes con una mejora de $\geq 75\%$ en EASI respecto al período inicial.
- Los que respondieron a PP-NRS4 fueron pacientes con una mejora de ≥ 4 puntos en PP-NRS respecto al período inicial.
- Cibinqo administrado en combinación con tratamiento tópico medicado.
- Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente al placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El 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 del abrocitinib es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1 hora. Tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el ABC de abrocitinib aumentaron de forma proporcional a la dosis hasta 200 mg. La administración simultánea de Cibinqo con una comida rica en grasas no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al abrocitinib (el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ aumentaron en aproximadamente un 26% y un 29%, respectivamente, y el $T_{m\acute{a}x}$ se prolongó 2 horas). En estudios clínicos, Cibinqo se administró independientemente de la comida (consulte la sección 4.2).

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del abrocitinib es de aproximadamente 100 L. Aproximadamente el 64%, 37% y 29% del abrocitinib circulante y sus metabolitos activos M1 y M2, respectivamente, se unen a proteínas plasmáticas. El abrocitinib y sus metabolitos activos se distribuyen por igual 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 de radiomarcación en humanos, el abrocitinib fue la especie circulante más prevalente, y se identificaron 3 metabolitos monohidroxilados polares como M1 (3-hidroxipropilo), M2 (2-hidroxipropilo) y M4 (pirrolidinona pirimidina). En estado de equilibrio, M2 y M4 son metabolitos principales y M1 es un metabolito menor. De los 3 metabolitos en circulación, M1 y M2 tienen perfiles inhibidores de JAK similares a los del abrocitinib, mientras que M4 era farmacológicamente inactivo. La actividad farmacológica de abrocitinib se atribuye a las exposiciones no unidas de la molécula original (~60%), así como de M1 (~10%) y M2 (~30%) en la circulación sistémica. La suma de las exposiciones no unidas de abrocitinib, M1 y M2, cada una expresada en unidades molares y ajustada según las potencias relativas, se denomina componente activo de abrocitinib.

In vitro, abrocitinib o sus metabolitos no fueron inhibidores o inductores significativos de las enzimas CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) ni de las uridina difosfato glucuroniltransferasas (UGT) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). El abrocitinib o sus metabolitos en concentraciones clínicamente significativas no son inhibidores del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)1, la proteína de extrusión de compuestos de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1/2K, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/1B3, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OAT1 u OCT2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****Eliminación**

La vida media de eliminación del abrocitinib es de aproximadamente 5 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de abrocitinib se alcanzan en el plazo de las 48 horas posteriores a la administración una vez al día. Cibinqo se elimina principalmente por mecanismos de depuración metabólica, y menos del 1% de la dosis se excreta en la orina como medicamento inalterado. Los metabolitos del 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 Cibinqo (consulte la sección 4.2)

Adolescentes (≥ 12 a < 18 años)

Según el análisis farmacocinético poblacional, no hubo diferencias clínicamente significativas en las exposiciones medias de Cibinqo en estado de equilibrio en pacientes adolescentes en comparación con adultos con sus pesos corporales típicos.

Pediátrico (< 12 años)

Los estudios de interacciones se han realizado solamente en adultos. No se ha establecido todavía la farmacocinética de Cibinqo en niños menores de 12 años (consulte la sección 4.2).

Insuficiencia renal

En un estudio de deterioro renal, los pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe < 30 mL/min) y moderada (TFGe de 30 mL/min a < 60 mL/min) tuvieron un aumento de aproximadamente el 191% y el 110% en el ABC_{inf} del componente activo, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe ≥ 90 mL/min) (consulte la sección 4.2). No se ha determinado la farmacocinética de abrocitinib en pacientes con deterioro renal leve; sin embargo, con base en los resultados observados en otros grupos, se espera un aumento de hasta un 70% en la exposición al componente activo en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a < 90 mL/min). El aumento de hasta el 70% no es clínicamente significativo ya que la eficacia y la seguridad de abrocitinib en pacientes con dermatitis atópica con deterioro renal leve (n = 756) fue comparable a la de la población general en los estudios clínicos de Fase 2 y 3. La TFGe en pacientes individuales se estimó mediante la fórmula de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD).

Cibinqo no se ha estudiado en pacientes con ERET en tratamiento de reemplazo renal (consulte la sección 4.2). En los estudios clínicos de Fase 3, no se evaluó al abrocitinib en pacientes con dermatitis atópica con valores iniciales de depuración de creatinina inferiores a 40 mL/min.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) y moderada (Child Pugh B) tuvieron aproximadamente un 4% de disminución y un 15% de aumento en el ABC_{inf} del componente activo, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. Estos cambios no son clínicamente significativos y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (consulte la sección 4.2). En los ensayos clínicos, Cibinqo no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (consulte la sección 4.3) ni en pacientes con resultados positivos para hepatitis B o hepatitis C activas (consulte la sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****5.3 Datos de seguridad preclínica**Toxicidad general

En estudios de toxicidad de hasta 1 mes de dosificación de Cibirino en ratas a una edad comparable a la edad humana adolescente de ≥ 12 años, se observó un hallazgo microscópico de distrofia ósea, considerado transitorio 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 ABC humano a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) 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 ABC humano a la MRHD de 200 mg) o en ninguno de los estudios de toxicidad en monos cynomolgus (comparable a la edad humana de ≥ 8 años; hasta 30 veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg).

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

No se observó evidencia de tumorigenicidad en los ratones Tg.rasH2 de 6 meses a los que se les administró Cibirino 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. No se observó evidencia de timoma relacionado con abrocitinib en los animales hembra con exposiciones iguales a 0,6 veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg ni en los animales macho con exposiciones iguales a 13 veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg. Se desconoce la relevancia del timoma benigno en seres humanos.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Cibirino no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina o la espermatogénesis. Abrocitinib produjo efectos sobre la fertilidad femenina (índice de fertilidad más bajo, cuerpos lúteos, sitios de implantación y pérdida post-implante), pero no se observaron efectos sobre la fertilidad a exposiciones iguales a 1,9 veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg. Los efectos se revirtieron 1 mes después del cese del tratamiento.

No se observaron malformaciones fetales en los estudios de desarrollo embriofetal en ratas o conejos. En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas preñadas, no se observaron efectos sobre la supervivencia embriofetal ni sobre el desarrollo morfológico fetal a exposiciones iguales a 4 veces el ABC humano libre a la MRHD de 200 mg. Se observó una mayor incidencia de falanges de las extremidades anteriores sin osificar en los fetos a exposiciones iguales a 4 veces el ABC humano libre a la MRHD de 200 mg.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas preñadas, aunque se observó un aumento de la letalidad embriofetal, no se observó ninguno a exposiciones iguales a 10 veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg. En los fetos, se observó una mayor incidencia de variaciones esqueléticas de la 13^a costilla corta, procesos ventrales reducidos, costillas engrosadas y metatarsianos sin osificar, pero no se observó ninguno a exposiciones iguales a 2,3 veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas preñadas, las hembras presentaron distocia con parto prolongado, las crías tuvieron menor peso corporal y menor supervivencia posnatal. No se observó toxicidad para la madre o del desarrollo ni en las hembras ni en la descendencia a exposiciones iguales a 2,3 veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg.

La administración de abrocitinib a ratas jóvenes (comparable a un ser humano de 3 meses) produjo hallazgos óseos macroscópicos y microscópicos. Cuando se inició la dosificación en el Día 10 posnatal (a exposiciones $\geq 0,8$ veces el ABC humano a la MRHD de 200 mg), se notaron hallazgos óseos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIBINQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

macroscópicos (malrotación y/o uso deficiente de las extremidades anteriores o posteriores o patas, fracturas y/o anomalías de la cabeza femoral). Solamente el hallazgo microscópico de distrofia ósea (similar al observado en estudios de toxicidad general de hasta 1 mes en ratas) fue completamente reversible después del cese del tratamiento.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**6.1 Lista de excipientes**

Celulosa Microcristalina, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Almidón glicolato de sodio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato, Macrogol, Triacetina, Óxido de hierro rojo.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de eficacia

24 Meses.

6.4 Precauciones de almacenamiento

Almacenar a menos de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Según lo autorizado en el registro sanitario que contiene X comprimidos recubiertos.

Según lo autorizado en el registro sanitario que contiene X comprimidos recubiertos. Cada paquete contiene X comprimidos recubiertos.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

Documento de referencia utilizado para la actualización: UK_8Sep2021

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 2-22412035