Monographie

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]CIBINQO[MD]

Comprimés d'abrocitinib

50, 100 et 200 mg d'abrocitinib

Pour la voie orale

Immunosuppresseur sélectif

Pfizer Canada SRI

17300, autoroute Transcanadienne

Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'approbation :
2026-02-10

Numéro de contrôle : 295649

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	2025-02
7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique	2025-02
7 Mises en garde et précautions, Vaccination	2025-02
7 Mises en garde et précautions, Infections	2025-02
7 Mises en garde et précautions, Réactivation virale	2025-02

Table des matières

Certaines sections (tel qu'indiqué dans la section 2.1 de la ligne directrice des monographies de produit) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 4

4 Posologie et administration 6
4.1 Considérations posologiques 6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6
4.3 Administration 7
4.5 Dose oubliée 8

5 Surdose 8

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions 9
Cancérogenèse et génotoxicité 9
Appareil cardiovasculaire 9
Conduite et utilisation de machines 10
Système endocrinien et métabolisme 10
Système sanguin et lymphatique 11
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 11
Système immunitaire 11

Vaccination 11
Infections 11
Surveillance et examens de laboratoire 12
Santé reproductive 13
7.1 Populations particulières 13
7.1.1 Grossesse 13
7.1.2 Allaitement 14
7.1.3 Enfants et adolescents 14
7.1.4 Personnes âgées 14

8 Effets indésirables 15
8.1 Aperçu des effets indésirables 15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 18
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 19

9 Interactions médicamenteuses 19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 19
9.3 Interactions médicament-comportement 19
9.4 Interactions médicament-médicament 19
9.5 Interactions médicament-aliment 22
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 22
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 22

10 Pharmacologie clinique 22
10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie 22
10.3 Pharmacocinétique 23

11 Conservation, stabilité et mise au rebut 25

12 Instructions particulières de manipulation du produit 25

Partie 2 : Renseignements scientifiques 26

13 Renseignements pharmaceutiques 26

14 Études cliniques 27
14.1 Études cliniques par indication 27

16 Toxicologie non clinique 39

Renseignements destinés aux patient·e·s 42

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

CIBINQO (abrocitinib) est indiqué pour :

- le traitement de la dermatite atopique modérée ou sévère réfractaire, y compris pour le soulagement du prurit, chez les patients âgés de 12 ans ou plus qui ont obtenu une réponse insatisfaisante à d'autres médicaments à action générale (p. ex., corticostéroïde ou médicament biologique) ou pour qui l'emploi de tels médicaments est déconseillé.

CIBINQO peut être utilisé seul ou en association avec un traitement médicamenteux topique de la dermatite atopique.

Limites de l'utilisation : L'utilisation de CIBINQO avec un autre inhibiteur de protéines JAK (Janus kinases), un immunomodulateur biologique ou un immunosuppresseur puissant tel que le méthotrexate ou la cyclosporine n'a pas été évaluée et, par conséquent, n'est pas recommandée (*voir* **7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire**).

1.1 Pédiatrie

Adolescents (de 12 à 17 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de CIBINQO dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou sévère ont été établies chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Enfants (moins de 12 ans) : L'efficacité et l'innocuité de CIBINQO n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il faut administrer CIBINQO avec prudence aux personnes âgées**.** Les données disponibles sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Selon les résultats d'études cliniques, les patients âgés sont exposés à un plus grand risque d'effets indésirables graves bien précis (*voir* **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique** *et* **7.1.4 Personnes âgées**).

2 Contre-indications

CIBINQO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, *voir* **6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- **INFECTIONS GRAVES**
  Le traitement par CIBINQO peut accroître le risque d'infections bactériennes, fongiques, virales ou opportunistes graves susceptibles de mener à une hospitalisation ou à la mort. Les infections graves qui ont été signalées le plus souvent étaient principalement d'origine virale (*voir* 7 Mises en garde et précautions *et* 8 Effets indésirables). En cas d'infection grave, il faut interrompre le

traitement par CIBINQO jusqu'à ce que celle-ci soit maîtrisée. Avant d'entreprendre un traitement par CIBINQO chez un patient atteint d'une infection chronique ou récurrente, il faut d'abord en soupeser les risques et les bienfaits. Pendant et après le traitement par CIBINQO, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe ou symptôme d'infection, notamment la présence éventuelle d'une tuberculose s'ils avaient obtenu des résultats négatifs aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement (*voir* 7 Mises en garde et précautions).

- **CANCERS**
  Des lymphomes et d'autres tumeurs malignes ont été observés chez des patients qui ont reçu un inhibiteur de protéines JAK pour le traitement de maladies inflammatoires. Au cours d'une étude clinique menée auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les cas de cancer ont été plus fréquents dans le groupe traité par un autre inhibiteur de protéines JAK que dans le groupe traité par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) (*voir* 7 Mises en garde et précautions).

- **THROMBOSES**
  Des cas de thrombose, dont la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose artérielle, sont survenus chez des patients qui ont reçu un inhibiteur de protéines JAK pour le traitement de maladies inflammatoires. Bon nombre de ces manifestations étaient graves, et certaines d'entre elles ont causé la mort. Par conséquent, avant d'instaurer un traitement par CIBINQO chez les patients à haut risque, il faut en soupeser les risques et les bienfaits. Au cours d'une étude clinique réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus, les taux de mortalité de toutes causes et de thrombose étaient plus élevés chez les patients qui ont reçu un autre inhibiteur de protéines JAK que chez ceux qui ont reçu un inhibiteur du TNF. Tout patient qui présente des symptômes de thrombose doit être évalué rapidement et doit recevoir le traitement approprié dans les plus brefs délais (*voir* 7 Mises en garde et précautions).

- **MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES GRAVES**
  Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde, des manifestations cardiovasculaires graves, dont des infarctus du myocarde non mortels, ont été observées plus fréquemment dans le groupe qui a reçu un autre inhibiteur de protéines JAK que dans le groupe traité par des inhibiteurs du TNF (*voir* 7 Mises en garde et précautions).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

CIBINQO doit être pris 1 fois par jour (à peu près à la même heure tous les jours), par voie orale, avec ou sans aliments.

Il est possible d'atténuer les nausées pouvant être associées au traitement par CIBINQO en prenant ce médicament avec des aliments.

Il ne faut pas instaurer de traitement par CIBINQO chez les patients qui ont une numération plaquettaire < 150 × 10^3 cellules/mm^3, un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 0,5 × 10^3 cellules/mm^3, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 × 10^3 cellules/mm^3 ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dL. *Voir* **7 Mises en garde et précautions** pour obtenir un complément d'information sur les évaluations recommandées avant l'instauration du traitement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie de départ recommandée pour CIBINQO est de 100 ou 200 mg 1 fois par jour par voie orale pour les adolescents et pour les adultes de moins de 65 ans, selon les objectifs thérapeutiques du patient et le risque d'effets indésirables auquel il pourrait être exposé. Il est recommandé d'amorcer le traitement à raison de 100 mg 1 fois par jour lorsque le risque d'effets indésirables graves (p. ex. thromboembolie veineuse [TEV], manifestation cardiovasculaire grave et cancer) est élevé. Si cette posologie de départ n'entraîne pas de réponse satisfaisante, elle peut être portée à 200 mg 1 fois par jour.

Il pourrait être approprié d'amorcer le traitement à raison de 200 mg 1 fois par jour en l'absence de risque élevé de TEV, de manifestation cardiovasculaire grave, de cancer ou de tout autre effet indésirable potentiellement grave (*voir* **7 Mises en garde et précautions**) ou en présence d'une réponse insatisfaisante au traitement par 100 mg 1 fois par jour. Une fois la maladie maîtrisée, la posologie doit être ramenée à 100 mg 1 fois par jour. Si la maîtrise ne dure pas après la réduction de la posologie, on peut envisager le retour à la posologie de 200 mg 1 fois par jour. Il est déconseillé de prendre plus de 200 mg par jour.

Il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible possible pour le traitement d'entretien. Il faut songer à mettre fin au traitement chez les patients qui ne montrent aucun signe de bienfait thérapeutique.

CIBINQO peut être utilisé seul ou en association avec un traitement médicamenteux topique de la dermatite atopique.

Personnes âgées
La dose initiale recommandée pour les patients de ≥ 65 ans est de 100 mg. Certains des effets indésirables qui ont été plus fréquents chez les personnes âgées dans les études cliniques, dont le zona, la lymphopénie et la thrombocytopénie, sont survenus plus souvent à la dose quotidienne de 200 mg (*voir* **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**).

Enfants
La posologie recommandée pour CIBINQO chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans est de 100 ou 200 mg 1 fois par jour. L'ajustement posologique doit prendre en compte les objectifs thérapeutiques du patient et le risque d'effets indésirables auquel il pourrait être exposé.

L'innocuité et l'efficacité de CIBINQO n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 12 ans. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique ne s'impose en cas d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 60 à < 90 mL/min). En cas d'insuffisance rénale modérée (TFGe de 30 à < 60 mL/min) ou sévère (TFGe < 30 mL/min), il faut réduire de moitié la dose de CIBINQO recommandée, comme l'indique le tableau 1.

L'utilisation de CIBINQO n'a pas été évaluée chez des patients atteints de néphropathie terminale qui reçoivent un traitement de suppléance rénale.

Tableau 1 – Ajustements posologiques en cas d'insuffisance rénale

Stade de l'insuffisance rénale	Taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe)	Modifications posologiques	
		Posologie indiquée 100 mg 1 f.p.j.	Posologie indiquée 200 mg 1 f.p.j.
Légère	60 à < 90 mL/min	Aucune	Aucune
Modérée	30 à < 60 mL/min	CIBINQO à 50 mg 1 f.p.j.	CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j.
Sévère	< 30 mL/min	CIBINQO à 50 mg 1 f.p.j.	CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j.

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique ne s'impose en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). L'innocuité d'un traitement quotidien par CIBINQO n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

L'utilisation de CIBINQO n'a pas été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Emploi avec des inhibiteurs de la CYP2C19 ou de la CYP2C9
Lorsque CIBINQO est utilisé avec des inhibiteurs puissants de la CYP2C19 ou des inhibiteurs modérés de la CYP2C9, sa dose doit être réduite de moitié (*voir* **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Emploi avec des inducteurs de la CYP2C19 ou de la CYP2C9
L'emploi de CIBINQO avec des inducteurs de la CYP2C19 ou de la CYP2C9 est déconseillé (*voir* **9.4 Interactions médicament-médicament**).

4.4 Administration

CIBINQO doit être pris 1 fois par jour (à peu près à la même heure tous les jours), par voie orale, avec ou sans aliments.

Avaler les comprimés CIBINQO entiers et intacts avec de l'eau. Il ne faut pas les écraser, les couper, ni les mâcher.

Il est possible d'atténuer les nausées pouvant être associées au traitement par CIBINQO en prenant ce médicament avec des aliments.

4.5 Dose oubliée

Il faut informer le patient que s'il oublie une dose, il devra la prendre le plus vite possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant l'heure prévue de la prochaine dose, auquel cas il devra sauter la dose oubliée. Par la suite, il devra recommencer à prendre son médicament à l'heure prévue.

Interruption du traitement
En cas d'infection grave, de sepsis ou d'infection opportuniste, il faut envisager d'interrompre le traitement par CIBINQO jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée (*voir* 7 **Mises en garde et précautions**).

Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement en vue de la prise en charge d'anomalies des résultats des analyses de laboratoire, suivant les recommandations fournies dans le tableau 3.

5 Surdose

Il n'existe pas de données sur le surdosage de CIBINQO. On ne connaît aucun antidote spécifique de CIBINQO. En cas de surdose, il est recommandé de surveiller l'état du patient afin de déceler les signes et les symptômes d'effets indésirables. Le traitement doit être symptomatique et de soutien.

Les données pharmacocinétiques relatives à l'administration de doses (y compris de doses uniques) pouvant atteindre jusqu'à 800 mg à des volontaires en bonne santé indiquent que plus de 90 % de la dose administrée devrait être éliminée en l'espace de 48 heures.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneurs/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 50, 100 ou 200 mg / abrocitinib	Phosphate dicalcique anhydre, hypromellose, oxyde de fer, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, macrogol/PEG, dioxyde de titane et triacétine

CIBINQO est offert dans des flacons. Chaque flacon contient 30 comprimés.

- Les comprimés CIBINQO dosés à 50 mg sont des comprimés pelliculés roses et ovales, sur lesquels « PFE » est gravé d'un côté et « ABR 50 » de l'autre.
- Les comprimés CIBINQO dosés à 100 mg sont des comprimés pelliculés roses et ronds, sur lesquels « PFE » est gravé d'un côté et « ABR 100 » de l'autre.
- Les comprimés CIBINQO dosés à 200 mg sont des comprimés pelliculés roses et ovales, sur lesquels « PFE » est gravé d'un côté et « ABR 200 » de l'autre.

7 Mises en garde et précautions

Consulter la section **3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes** au début de la **Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé**.

Cancérogenèse et génotoxicité
Des cas de cancers, y compris des lymphomes, ont été observés chez des patients qui ont reçu des inhibiteurs de protéines JAK pour le traitement d'autres maladies inflammatoires. Dans une vaste étude de pharmacovigilance avec répartition aléatoire et témoin actif portant sur l'emploi du tofacitinib (un autre inhibiteur de protéines JAK) chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, les taux de cancers (particulièrement de cancer du poumon, de lymphome et de cancer de la peau non mélanique [CPNM]) étaient plus élevés chez les patients qui avaient reçu le tofacitinib que chez ceux ayant reçu des inhibiteurs du TNF. L'emploi de CIBINQO n'est pas approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Il convient d'utiliser l'abrocitinib avec précaution chez les patients de 65 ans ou plus, les patients qui sont ou qui ont déjà été des fumeurs de longue date ou les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer (p. ex. présence ou antécédents de cancer).

Cancer de la peau non mélanique
Des cas de CPNM ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'abrocitinib. Un examen de la peau à intervalles réguliers est recommandé pour tous les patients, notamment ceux exposés à un risque accru de cancer cutané.

Appareil cardiovasculaire
Thromboembolie veineuse (TEV)
Des cas de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été signalés lors du traitement par des inhibiteurs de protéines JAK, y compris CIBINQO.

Dans une vaste étude de pharmacovigilance avec répartition aléatoire et témoin actif sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de protéines JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, les taux de TEV (y compris de TVP) et d'EP étaient plus élevés chez les patients qui ont reçu du tofacitinib que chez les patients traités par un inhibiteur du TNF; par ailleurs, l'augmentation du taux était fonction de la dose.

La prudence est de mise lorsque CIBINQO est administré à un patient exposé à un risque de TVP ou d'EP. Les facteurs à prendre en compte pour évaluer le risque de TVP ou d'EP sont les suivants : âge ≥ 65 ans,

tabagisme de longue date, présence d'un cancer (à l'exclusion du CPNM), antécédents médicaux de TVP ou d'EP, trouble prothrombotique, utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'une hormonothérapie substitutive, chirurgie lourde ou immobilisation prolongée. Pendant le traitement par l'abrocitinib, il importe de réévaluer périodiquement le risque de TEV du patient.

Évaluer sans tarder tout patient présentant des signes ou des symptômes de TEV et cesser le traitement par l'abrocitinib (quelle que soit la dose administrée) si une TEV est soupçonnée.

Manifestations cardiovasculaires graves
Des manifestations cardiovasculaires graves ont été signalées lors d'études cliniques portant sur le traitement de la dermatite atopique par CIBINQO. Dans une vaste étude de pharmacovigilance avec répartition aléatoire et témoin actif sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de protéines JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, on a observé un taux plus élevé de manifestations cardiovasculaires graves (qui comprenaient par définition la mort d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'accident vasculaire cérébral non mortel) dans le groupe traité par le tofacitinib que dans le groupe traité par des inhibiteurs du TNF. L'emploi de CIBINQO n'est pas approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs courent un risque encore plus grand.

Évaluer les bienfaits et les risques du traitement par CIBINQO avant sa mise en route ou sa poursuite chez un patient. En conséquence, il convient d'utiliser l'abrocitinib avec prudence chez les patients de 65 ans ou plus, chez les fumeurs de longue date ou les anciens fumeurs de longue date et les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou qui présentent d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. On recommande d'informer les patients des symptômes d'une manifestation cardiovasculaire grave et de leur indiquer la marche à suivre s'ils en observent l'apparition. Arrêter l'administration de CIBINQO chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Conduite et utilisation de machines
Des étourdissements, susceptibles de nuire à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines, ont été signalés chez certains patients traités par CIBINQO (*voir* **8 Effets indésirables**). Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses. Les patients qui présentent des étourdissements doivent être avisés de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Système endocrinien et métabolisme
Paramètres lipidiques
Chez les patients pour lesquels les facteurs de risque cardiovasculaire, y compris l'hyperlipidémie, constituent un lourd fardeau, il convient de comparer les risques et les bienfaits de l'abrocitinib à ceux des autres traitements pour la dermatite atopique. Des augmentations des taux sanguins des paramètres lipidiques, qui étaient fonction de la dose, ont été signalées chez des patients ayant reçu CIBINQO. Il faut évaluer les paramètres lipidiques à peu près 4 semaines après l'instauration d'un traitement par CIBINQO, puis à la fréquence indiquée selon le risque de maladie cardiovasculaire (*voir* le tableau 3). L'effet de ces augmentations sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé. Les patients ayant des paramètres lipidiques anormaux doivent être surveillés de plus près et pris en charge selon les lignes directrices cliniques, en raison des risques cardiovasculaires connus

associés à l'hyperlipidémie. Si l'abrocitinib est choisi, les interventions de prise en charge des taux de lipides doivent être mises en œuvre selon les lignes directrices cliniques.

Système sanguin et lymphatique
Anomalies des paramètres hématologiques
Des cas confirmés de NAL < 0,5 × 10^3 cellules/mm^3 et de numération plaquettaire < 50 × 10^3 cellules/mm^3 ont été observés chez moins de 0,5 % des participants aux études cliniques. Il ne faut pas instaurer de traitement par CIBINQO chez les patients qui ont une numération plaquettaire < 150 × 10^3 cellules/mm^3, un NAL < 0,5 × 10^3 cellules/mm^3, un NAN < 1 × 10^3 cellules/mm^3 ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dL. Il faut vérifier l'hémogramme 4 semaines après l'instauration du traitement par CIBINQO, puis les surveiller régulièrement par la suite dans le cadre de la prise en charge normale du patient (*voir* le tableau 3).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique
L'usage de CIBINQO chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère n'est pas recommandé (*voir* **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique** *et* **10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Système immunitaire
CIBINQO ne doit pas être utilisé avec un immunosuppresseur puissant. L'utilisation de CIBINQO avec un immunosuppresseur puissant tel que le méthotrexate ou la cyclosporine ou avec un autre inhibiteur de protéines JAK n'a pas été évaluée dans les études cliniques. Il y a risque d'une immunosuppression additionnelle lorsque CIBINQO est administré en concomitance avec des immunosuppresseurs puissants.

Vaccination
On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à la vaccination des patients traités par CIBINQO. L'administration d'un vaccin à virus vivant atténué doit être évitée pendant ou immédiatement avant le traitement. Les patients devraient recevoir tous les vaccins recommandés, y compris un vaccin préventif contre le zona, conformément aux directives d'immunisation en vigueur, avant de commencer un traitement par CIBINQO.

Infections
Des cas d'infection grave ont été signalés chez des patients qui recevaient CIBINQO. L'herpès, le zona et la pneumonie ont été les infections graves les plus fréquentes lors des études cliniques. Il faut soupeser les risque et les bienfaits avant d'entreprendre un traitement par CIBINQO chez les patients :

- atteints d'une infection chronique ou récurrente;
- ayant été exposés à la tuberculose;
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste;
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où sévit une endémie de tuberculose ou de mycose; ou
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections.

Pendant et après le traitement par CIBINQO, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe ou symptôme d'infection. Si un patient contracte une nouvelle infection pendant le traitement par CIBINQO, il faut procéder rapidement à des examens diagnostiques complets et commencer un traitement antimicrobien approprié. Il faut surveiller le patient de près et interrompre le traitement par CIBINQO s'il ne répond pas au traitement standard.

Tuberculose
Des cas de tuberculose ont été observés au cours d'études cliniques sur l'abrocitinib. Un test de dépistage de la tuberculose (TB) s'impose avant l'instauration d'un traitement par CIBINQO, et il faut envisager des dépistages annuels de la TB chez les patients qui vivent dans des régions où cette infection est très endémique. CIBINQO ne doit pas être administré aux patients atteints d'une TB évolutive. En cas de TB latente nouvellement diagnostiquée ou d'antécédents de TB latente non traitée, il faut instaurer un traitement préventif de la TB latente avant d'entreprendre le traitement par CIBINQO.

Réactivation virale
Des cas de réactivation virale, comme la réactivation d'herpèsvirus (p. ex., virus varicelle-zona, virus de l'herpès), ont été signalés lors des études cliniques. Le taux de zona était plus élevé chez les patients qui étaient traités par la dose de 200 mg, étaient âgés de 65 ans ou plus, avaient des antécédents médicaux de zona, avaient un NAL confirmé < 1×10^3/mm^3 avant l'événement et chez les patients atteints de dermatite atopique sévère au début de l'étude (*voir* **8 Effets indésirables**). Si un zona se déclare chez un patient, une interruption temporaire du traitement peut être considérée jusqu'à la résolution de l'épisode.

Il faut effectuer un dépistage de l'hépatite virale conformément aux lignes directrices cliniques avant et pendant le traitement par CIBINQO. Les patients qui présentaient des signes d'une hépatite B ou d'une hépatite C évolutives (résultat positif à la recherche de l'ARN du virus de l'hépatite C [VHC] par PCR [amplification en chaîne par polymérase]) ont été exclus des études cliniques. Les patients qui ont obtenu un résultat négatif à la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B [VHB], un résultat positif à la recherche d'anticorps dirigés contre l'antigène de la nucléocapside du VHB et un résultat positif à la recherche d'anticorps dirigés contre l'antigène de surface du VHB ont subi un dosage de l'ADN du VHB. Ceux qui avaient un taux d'ADN du VHB supérieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) ont été exclus des études cliniques. Les patients qui ont obtenu un résultat négatif au dosage de l'ADN du VHB ou qui avaient un taux d'ADN du VHB inférieur à la LIQ pouvaient commencer le traitement par CIBINQO, mais le taux d'ADN du VHB devait être surveillé dans ce cas. Si la présence de l'ADN du VHB est décelée chez un patient, celui-ci doit consulter un hépatologue.

Surveillance et examens de laboratoire

Tableau 3 – Principes de surveillance des résultats des examens de laboratoires

Paramètre	Principes de surveillance	Mesure
Hémogramme, avec numération plaquettaire, nombre absolu de lymphocytes (NAL), nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) et taux d'hémoglobine (Hb)	Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après celle-ci, puis dans le cadre de la prise en charge normale du patient.	Plaquettes : Abandonner le traitement si la numération plaquettaire est < 50×10^3 cellules/mm^3.
		NAL : Interrompre le traitement si le NAL est < $0,5 \times 10^3$ cellules/mm^3, et le reprendre une fois que le NAL aura dépassé ce seuil. Abandonner le traitement en cas de confirmation d'une telle anomalie.

		NAN : Interrompre le traitement si le NAN est < 1 × 10^3 cellules/mm^3, et le reprendre une fois que le NAN aura dépassé ce seuil.
		Hb : Interrompre le traitement si le taux d'Hb est < 8 g/dL et le reprendre une fois que le taux aura dépassé ce seuil.
Paramètres lipidiques	Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après celle-ci, puis à la fréquence indiquée dans les lignes directrices relatives au traitement de l'hyperlipidémie.	Surveiller les patients conformément aux lignes directrices relatives au traitement de l'hyperlipidémie.

Santé reproductive

- **Fertilité**

  Compte tenu de ce qui a été observé chez les rates, l'administration orale de CIBINQO pourrait altérer la fertilité de la femme. L'altération de la fertilité des rates a été réversible 1 mois après l'arrêt de l'administration orale de l'abrocitinib (*voir* **16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Femmes aptes à procréer
Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CIBINQO et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose. Il faut envisager des mesures de planification des naissances et de contraception chez les femmes aptes à procréer.

Femmes enceintes
Les données limitées recueillies à ce jour sur l'utilisation de CIBINQO chez la femme enceinte ne sont pas suffisantes pour qu'on puisse évaluer le risque de malformations graves ou de fausse couche qui pourrait être associé à ce médicament. Lors des études sur le développement embryofœtal menées chez l'animal, l'administration orale de CIBINQO à des rates gravides durant l'organogenèse à une dose associée à une exposition à peu près 17 fois supérieure à l'aire sous la courbe (ASC) de la fraction libre de ce médicament observée chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée (200 mg 1 fois par jour) s'est traduite par une fœtotoxicité. Aucune malformation fœtale n'a été observée. CIBINQO a fait augmenter l'incidence d'anomalies du squelette à des doses supérieures ou égales à celle associée à une exposition 11 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre de ce médicament observée chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée (200 mg 1 fois par jour) (*voir* **16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement**).

Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'administration orale de CIBINQO à des rates gravides, à partir de la gestation jusqu'à la lactation, à des doses supérieures ou égales à celle associée à une exposition à peu près 11 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre de ce médicament observée chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée (200 mg 1 fois par jour) s'est traduite par une diminution de la survie postnatale et du poids corporel des rejetons et/ou par une dystocie associée à la prolongation de la parturition (*voir* **16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement**). CIBINQO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que son administration ne soit absolument nécessaire.

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence de CIBINQO dans le lait maternel, ses effets sur le nourrisson allaité ou ses effets sur la production de lait. CIBINQO est passé dans le lait de rates en lactation. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par CIBINQO. Comme on ne peut exclure l'existence d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons, CIBINQO ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants et adolescents

Adolescents (de 12 à 17 ans)
Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de CIBINQO dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou sévère ont été établies chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Sur les 3848 patients atteints de dermatite atopique qui ont été exposés à CIBINQO, il y avait 635 adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) qui ont été admis aux études cliniques sur ce médicament. La marge d'innocuité de CIBINQO observée chez les adolescents dans le cadre des études cliniques sur la dermatite atopique était comparable à celle observée au sein de la population adulte. Aucun cas de numération plaquettaire < 75×10^3 cellules/mm^3 ou de NAL < $0,5 \times 10^3$ cellules/mm^3 n'a été observé chez les adolescents.

Enfants (moins de 12 ans)
L'efficacité et l'innocuité de CIBINQO n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

En tout, 176 patients âgés de 65 ans ou plus ont été traités par l'abrocitinib dans le cadre d'études cliniques sur la dermatite atopique. La marge d'innocuité de CIBINQO observée chez les patients âgés était en général comparable à celle observée au sein de l'ensemble de la population adulte de ces études, avec les exceptions suivantes : les patients âgés de 65 ans ou plus ont abandonné les études cliniques dans une plus forte proportion et étaient plus susceptibles de présenter des manifestations indésirables graves comparativement aux patients plus jeunes. Parmi les patients qui ont été exposés à CIBINQO, y compris lors de l'étude de prolongation de longue durée, les cas confirmés de NAL < $0,5 \times 10^3$ cellules/mm^3 ont été observés uniquement chez des patients âgés de 65 ans ou plus. Les cas de numération plaquettaire < 75×10^3 cellules/mm^3 ont été plus nombreux chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les autres patients. Le taux d'incidence du zona a été plus élevé chez les patients âgés de 65 ans ou plus sous CIBINQO (7,40 cas par 100 années-patients) que chez les patients

âgés de 18 ans à moins de 65 ans (3,44 cas par 100 années-patients) et les patients âgés de moins de 18 ans (2,12 cas par 100 années-patients) qui ont reçu ce médicament. Les données disponibles sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées (*voir* **10 Pharmacologie clinique, Populations particulières et états pathologiques**).

Utilisation chez les personnes de 65 ans ou plus

Étant donné le risque accru de manifestation cardiovasculaire grave, de cancer, d'infection grave et de mortalité toutes causes confondues chez les patients de 65 ans ou plus, observé dans une vaste étude à répartition aléatoire sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de protéines JAK), il importe d'utiliser l'abrocitinib avec prudence chez ces patients.

Pour en savoir plus sur le programme d'éducation sur CIBINQO (brochure des professionnels de la santé et feuillet à l'intention des patients), veuillez visiter le site Web de CIBINQO (www.cibinqo.ca).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent (soit chez ≥ 2 % des patients traités par CIBINQO) et qui étaient fonction de la dose lors des études comparatives avec placebo sont les nausées (15,1 %), les céphalées (7,9 %), l'acné (4,8 %), l'herpès (4,2 %), les vomissements (3,5 %), les étourdissements (3,4 %), l'élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (3,1 %) et la douleur abdominale haute (2,2 %). Les infections ont été les effets indésirables graves les plus fréquents.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

En tout, 3848 patients ont reçu CIBINQO lors d'études cliniques sur la dermatite atopique; 3050 d'entre eux (ce qui représente 5166 années-patients d'exposition) ont été pris en compte pour l'analyse de l'innocuité, et 2013 patients ont été exposés au médicament pendant au moins 48 semaines.

Les données de 5 études comparatives avec placebo ont été regroupées (703 patients traités par CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j., 648 patients traités par CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. et 438 patients sous placebo) pour évaluer l'innocuité de CIBINQO par comparaison à un placebo sur une période maximale de 16 semaines. Le tableau 4 présente par terme préférentiel et par ordre décroissant de gravité sur le plan médical les effets indésirables liés à la dose signalés pendant ces études qui ont été associés à CIBINQO.

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients traités par CIBINQO pendant une période maximale de 16 semaines

	Nombre de patients (%[a])		
	Placebo N = 438	**CIBINQO à 100 mg N = 703**	**CIBINQO à 200 mg N = 684**
Rhinopharyngite	36 (8,2)	83 (11,8)	59 (8,6)
Nausées	8 (1,8)	44 (6,3)	103 (15,1)
Vomissements	3 (0,7)	13 (1,8)	24 (3,5)
Diarrhée	10 (2,3)	12 (1,7)	17 (2,5)
Douleur abdominale	4 (0,9)	4 (0,6)	7 (1,0)
Douleur abdominale haute	0	4 (0,6)	15 (2,2)
Malaise abdominal	1 (0,2)	3 (0,4)	7 (1,0)
Pharyngite	4 (0,9)	11 (1,6)	7 (1,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	29 (6,6)	49 (7,0)	40 (5,8)
Herpès buccal	3 (0,7)	10 (1,4)	8 (1,2)
Herpès*	3 (0,7)	10 (1,4)	18 (2,6)
Céphalées	19 (4,3)	41 (5,8)	54 (7,9)
Étourdissements	4 (0,9)	11 (1,6)	23 (3,4)
Toux	7 (1,6)	12 (1,7)	9 (1,3)
Acné	1 (0,2)	13 (1,8)	33 (4,8)
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase	5 (1,1)	18 (2,6)	21 (3,1)
Arthralgie	3 (0,7)	1 (0,1)	8 (1,2)
Infection des voies urinaires	5 (1,1)	10 (1,4)	13 (1,9)
Fatigue	3 (0,7)	12 (1,7)	8 (1,2)
Impétigo	2 (0,5)	9 (1,3)	3 (0,4)
Douleur oropharyngée	2 (0,5)	9 (1,3)	6 (0,9)
Grippe	1 (0,2)	11 (1,6)	8 (1,2)
Gastro-entérite	3 (0,7)	9 (1,3)	10 (1,5)
Zona	0 (0,0)	3 (0,4)	7 (1,0)
Thrombocytopénie	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (1,5)

[a] Pourcentages ajustés en fonction de la taille de l'étude
* L'herpès englobe l'herpès buccal, l'herpès ophtalmique, l'herpès génital et la dermatite herpétique.

Infections (fréquence globale)
Dans l'ensemble, des infections ont été signalées chez 27,4 % des patients sous placebo, chez 34,9 % des patients traités par CIBINQO à 100 mg et chez 34,8 % des patients traités par CIBINQO à 200 mg pendant une période maximale de 16 semaines dans le cadre des études comparatives avec placebo. La plupart de ces infections étaient légères ou modérées.

Infections graves
Lors des études comparatives avec placebo d'une durée maximale de 16 semaines, les taux d'infections graves ont été de 1,81 cas pour 100 années-patients dans le groupe placebo, de 3,32 cas pour

100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 100 mg et de 1,12 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 200 mg. Parmi les patients qui ont reçu CIBINQO à dose stable (100 ou 200 mg) pendant les études cliniques, y compris lors de l'étude de prolongation de longue durée, les taux d'infections graves ont été de 2,20 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 100 mg et de 2,48 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 200 mg. Les infections graves qui ont été signalées le plus souvent étaient l'herpès, le zona et la pneumonie.

Infections opportunistes
La plupart des cas d'infection opportuniste observés étaient des cas non graves de zona multimétamérique. Parmi les patients qui ont reçu CIBINQO à dose stable (100 ou 200 mg) pendant les études cliniques, y compris lors de l'étude de prolongation de longue durée, les taux d'infections opportunistes ont été de 0,70 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 100 mg et de 0,96 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 200 mg. La plupart des cas de zona opportuniste étaient légers ou modérés.

Thromboembolie veineuse
Parmi les patients qui ont reçu CIBINQO à dose stable (100 ou 200 mg) pendant les études cliniques, y compris lors de l'étude de prolongation de longue durée, les taux d'EP ont été de 0,05 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 100 mg et de 0,21 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 200 mg. Les taux de TVP ont été de 0,05 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 100 mg et de 0,06 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 200 mg.

Thrombocytopénie
Dans le cadre des études comparatives avec placebo, menées pendant une période maximale de 16 semaines, le traitement par CIBINQO a été associé à une diminution de la numération plaquettaire, qui était fonction de la dose. Les effets maximums du traitement sur la numération plaquettaire ont été observés en l'espace de 4 semaines; après quoi ce paramètre s'est rapproché de sa valeur initiale malgré la poursuite du traitement. Un cas confirmé de numération plaquettaire $< 50 \times 10^3$ cellules/mm^3 a été signalé chez 0,1 % des patients exposés à CIBINQO à 200 mg, mais il n'y en a eu aucun chez les patients traités par CIBINQO à 100 mg ou sous placebo. Parmi les patients qui ont reçu CIBINQO à dose stable (100 ou 200 mg) pendant les études cliniques, y compris lors de l'étude de prolongation de longue durée, les taux de cas confirmés de numération plaquettaire $< 50 \times 10^3$ cellules/mm^3 ont été de 0,15 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 200 mg et de 0 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 100 mg; la plupart des cas se sont produits à la semaine 4 du traitement. Les taux de numération plaquettaire $< 75 \times 10^3$ cellules/mm^3 ont été plus élevés chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les autres patients. Aucun cas de numération plaquettaire $< 75 \times 10^3$ cellules/mm^3 n'a été observé chez les adolescents.

Lymphopénie
Dans le cadre des études comparatives avec placebo, d'une durée maximale de 16 semaines, des cas confirmés de NAL $< 0,5 \times 10^3$ cellules/mm^3 ont été observés chez 2 patients (0,3 %) traités par CIBINQO à 200 mg, alors qu'il n'y en a eu aucun chez les patients qui ont reçu CIBINQO à 100 mg ou un placebo. Ces 2 cas sont survenus au cours des 4 premières semaines d'exposition. Parmi les patients qui ont reçu CIBINQO à dose stable (100 ou 200 mg) pendant les études cliniques, y compris lors de l'étude de prolongation de longue durée, les taux de cas confirmés de NAL $< 0,5 \times 10^3$ cellules/mm^3 ont été de 0,34 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 200 mg et de 0,05 cas pour 100 années-patients dans le groupe CIBINQO à 100 mg; le taux le plus élevé a été observé chez les patients de 65 ans

ou plus (*voir* la section 4.4). Aucun cas de NAL < 0,5 × 10^3 cellules/mm^3 n'a été observé chez les adolescents.

Nausées
Les nausées ont surtout été fréquentes au cours de la première semaine de traitement par CIBINQO, et en général, elles ont cessé avec la poursuite de celui-ci. La durée médiane des nausées était de 15 jours. Dans la plupart des cas, elles étaient légères ou modérées.

Enfants et adolescents
En tout, 635 adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) ont été traités par l'abrocitinib dans le cadre d'études cliniques sur la dermatite atopique, ce qui représente 1326,1 années-patients d'exposition. La marge d'innocuité de CIBINQO observée chez les adolescents dans le cadre de ces études était comparable à celle observée au sein de la population adulte.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Selon les données groupées de tous les patients exposés à CIBINQO (dans 5 études cliniques et une étude de prolongation de longue durée), les adolescents étaient plus susceptibles de subir une manifestation indésirable (MI), quelle qu'elle soit, que les patients âgés de 18 à < 65 ans. Les résultats d'une autre étude, réalisée auprès d'adolescents et portant sur l'association de CIBINQO à un traitement médicamenteux topique, allaient dans le même sens. Cette différence n'était pas attribuable à une catégorie particulière de MI; en fait, les tableaux de MI observés dans ces deux groupes d'âge étaient similaires.

Selon les données groupées de tous les patients exposés à CIBINQO, il n'y avait pas de différence notable entre les adolescents et les autres groupes d'âge quant à la proportion de patients ayant contracté une infection grave. De tous les groupes d'âge, le groupe des adolescents est celui qui a affiché le taux d'incidence du zona (tous types confondus) le plus faible. Aucun adolescent n'a obtenu de résultat aux analyses des paramètres hématologiques qui correspondait aux critères d'abandon prédéfinis. Au sein de la population de l'analyse principale, les proportions d'adolescents dont le taux de C-LDL a dépassé 130 mg/dL étaient similaires dans les groupes abrocitinib et le groupe placebo.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie, lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperlipidémie (dyslipidémie et hypercholestérolémie)
Affections vasculaires : thromboembolie veineuse (qui englobe l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Élévation des taux des paramètres lipidiques
Dans le cadre des études comparatives avec placebo, menées pendant une période maximale de 16 semaines, le traitement par CIBINQO a été associé à une augmentation en pourcentage des taux de

cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de cholestérol total et de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) à la 4e semaine, comparativement au placebo, et cette augmentation, qui était fonction de la dose, s'est maintenue jusqu'à la visite finale de la période de traitement. Le pourcentage de variation médian du taux de C-LDL à la semaine 4 a été de 9,1 %, de 4,9 % et de −2,8 % respectivement chez les patients exposés à CIBINQO à 200 mg, à CIBINQO à 100 mg et au placebo. Le pourcentage de variation médian du taux de C-HDL à la semaine 4 a été de 20,0 %, de 12,1 % et de 0 % respectivement chez les patients exposés à CIBINQO à 200 mg, à CIBINQO à 100 mg et au placebo. Des manifestations liées à une hyperlipidémie ont été observées chez 0,4 % des patients exposés à CIBINQO à 100 mg, chez 0,6 % des patients exposés à CIBINQO à 200 mg et chez 0 % des patients exposés au placebo.

Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)
Dans le cadre des études comparatives avec placebo, menées pendant une période maximale de 16 semaines, des cas d'élévation du taux sanguin de CPK ont été signalés chez 1,8 % des patients sous placebo, chez 1,8 % des patients qui ont reçu 100 mg de CIBINQO et chez 3,8 % des patients qui ont reçu 200 mg de ce médicament. La plupart de ces élévations étaient passagères, et aucune d'entre elles n'a mené à l'abandon du traitement. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été signalé lors des études cliniques.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La posologie recommandée de CIBINQO, soit 100 ou 200 mg 1 f.p.j., doit être réduite de moitié, c.-à-d. ramenée à 50 ou à 100 mg 1 f.p.j., chez les patients qui reçoivent un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 (CYP) (p. ex., fluconazole, fluvoxamine, fluoxétine) et chez ceux qui reçoivent simultanément au moins un autre médicament qui entraîne une inhibition modérée de la CYP2C9 (p. ex., amiodarone, fluconazole) et une forte inhibition de la CYP2C19. Il est déconseillé d'administrer CIBINQO en concomitance avec un inducteur puissant des isoenzymes du CYP (p. ex., rifampine).

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de CIBINQO avec les risques comportementaux individuels (p. ex., tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau 5 se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Effets potentiels d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'abrocitinib
L'abrocitinib est principalement métabolisé par la CYP2C19 et la CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par la CYP3A4 et la CYP2B6. Ses métabolites actifs, qui sont des substrats du transporteur d'anions

organiques de type 3 (OAT3, pour *organic anion transporter 3*), sont éliminés par voie rénale. Par conséquent, il se peut que les inhibiteurs et les inducteurs puissants de la CYP2C19 ou de la CYP2C9 et les inhibiteurs du transporteur OAT3 influent sur l'exposition à l'abrocitinib et/ou à ses métabolites actifs. Les ajustements posologiques qui s'imposent selon le cas, à la lumière de ces résultats, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

CIBINQO (abrocitinib)	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Fluvoxamine Fluconazole	EC	L'administration concomitante de CIBINQO à 100 mg et de fluvoxamine (un inhibiteur puissant de la CYP2C19 et un inhibiteur modéré de la CYP3A) ou de fluconazole (un inhibiteur puissant de la CYP2C19, un inhibiteur modéré de la CYP2C9 et un inhibiteur de la CYP3A) a été associée à des augmentations de l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib de 91 % et de 155 % respectivement, comparativement à l'administration de ce médicament en monothérapie.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de CIBINQO et d'agents qui sont à la fois des inhibiteurs puissants de la CYP2C19 et des inhibiteurs modérés de la CYP2C9 ou seulement des inhibiteurs puissants de la CYP2C19. Il est recommandé de réduire la posologie de CIBINQO dans ce cas (*voir* **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique** *et* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).
Rifampine	EC	L'administration de CIBINQO à 200 mg après celle de doses multiples de rifampine (un inducteur puissant des isoenzymes du CYP) s'est traduite par une réduction d'environ 56 % de l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib.	L'administration concomitante de CIBINQO et d'*inducteurs puissants ou modérés de la CYP2C19/CYP2C9* est déconseillée (*voir* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Probénécide	EC	L'administration concomitante de CIBINQO à 200 mg et de probénécide (un inhibiteur d'OAT3) a été associée à une augmentation d'environ 66 % de l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib.	Comme il ne s'agit pas là d'effets d'importance clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Légende : EC = essai clinique

Effets potentiels de l'abrocitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, l'abrocitinib et ses métabolites n'ont pas exercé d'effets inhibiteurs ou inducteurs significatifs sur les isoenzymes du CYP (CYP2C8, CYP2C9 et CYP2D6) ni sur les isoenzymes du système uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). L'abrocitinib et ses métabolites M1, M2 et M4 à la C_{max} plasmatique à l'état d'équilibre de la fraction libre de 1,3, 0,36, 0,35 et 0,95 mcM, respectivement, à la posologie clinique maximale de 200 mg 1 fois par jour, n'inhibent pas OAT3, le transporteur de cations organiques OCT1 (OCT, pour *organic cation transporter*), les protéines d'extrusion de multiples médicaments et de toxines MATE1 et MATE2K (MATE, pour *multidrug and toxin compound extrusion protein*), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, pour *breast cancer resistance protein*), les polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3 (OATP, pour *organic anion transporting polypeptide*), la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP, pour *bile salt export pump*), ni OAT1 ou OCT2.

On n'a pas observé d'effet d'importance clinique de CIBINQO dans le cadre des études sur les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs oraux (p. ex., éthinylestradiol/lévonorgestrel) ou avec les substrats de BCRP et d'OAT3 (p. ex., rosuvastatine), de MATE1 et de MATE2K (p. ex., metformine), de la CYP3A4 (p. ex., midazolam), de la CYP1A2 (p. ex., caféine) et de la CYP2B6 (p. ex. éfavirenz).

In vitro, l'abrocitinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante d'étexilate de dabigatran (un substrat de la P-gp) et d'une dose unique de 200 mg de CIBINQO a accru l'ASC_{inf} (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, de 0 jusqu'à l'infini) et la C_{max} (concentration maximale) de ce médicament d'environ 53 % et 40 %, respectivement, comparativement à son administration en monothérapie. La prudence est de mise lorsqu'on administre l'abrocitinib en concomitance avec le dabigatran. L'effet de l'abrocitinib sur les caractéristiques pharmacocinétiques des autres substrats de la P-gp n'a pas été étudié. La prudence s'impose, car les taux des substrats de la P-gp ayant des indices thérapeutiques étroits, tels que la digoxine, peuvent augmenter.

In vitro, l'abrocitinib est un inhibiteur de la CYP2C19. L'administration concomitante d'abrocitinib à 200 mg 1 fois par jour et d'oméprazole à 10 mg en dose unique a accru l'ASC_{inf} et la C_{max} de l'oméprazole d'environ 189 % et 134 %, respectivement, ce qui indique que l'abrocitinib est un inhibiteur modéré de la CYP2C19. La prudence est de mise lorsqu'on administre l'abrocitinib en concomitance avec des médicaments ayant des indices thérapeutiques étroits et principalement métabolisés par la CYP2C19 (p. ex., *S*-méphénytoïne, clopidogrel).

9.5 Interactions médicament-aliment

CIBINQO a été administré sans égard aux repas.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre CIBINQO et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été évaluées.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets de CIBINQO sur les examens de laboratoire n'ont pas été évalués.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'abrocitinib est un inhibiteur très sélectif de la protéine JAK1 (Janus kinase 1). Les protéines JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent des signaux portés par les cytokines ou générés par des interactions entre les facteurs de croissance et leurs récepteurs membranaires et qui influent ainsi sur les processus cellulaires sous-jacents à l'hématopoïèse et à la fonction des cellules immunitaires. Les protéines JAK interviennent dans les voies de signalisation : elles phosphorylent et activent les facteurs STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*; transducteur du signal et activateur de la transcription), qui modulent l'activité intracellulaire, y compris l'expression génique. L'abrocitinib module la voie de signalisation JAK/STAT au niveau de JAK1 et inhibe ainsi la phosphorylation et l'activation des facteurs STAT.

L'abrocitinib inhibe la protéine JAK1 de façon sélective et réversible en bloquant le site de liaison de celle-ci à l'adénosine triphosphate (ATP). Dans un système enzymatique isolé acellulaire, la sélectivité biochimique de l'abrocitinib pour la protéine JAK1 était plus élevée que sa sélectivité pour les 3 autres isoformes JAK, à savoir JAK2 (sélectivité 28 fois plus élevée pour JAK1), JAK3 (sélectivité > 340 fois plus élevée pour JAK1) et TYK2 (pour *tyrosine kinase* 2; sélectivité 43 fois plus élevée pour JAK1), et elle était encore plus élevée que sa sélectivité pour le reste du kinome en général. Dans le milieu cellulaire, où les enzymes JAK transmettent leurs signaux par paires (soit JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2 et JAK2/TYK2), l'abrocitinib inhibe préférentiellement la phosphorylation des facteurs STAT induite par les cytokines qui est médiée par les récepteurs de cytokines associés à JAK1 par rapport à celle qui est médiée par les récepteurs associés à JAK2 seulement ou à la paire JAK2/TYK2. On ignore pour l'instant dans quelle mesure l'inhibition de certaines enzymes JAK influe sur l'efficacité thérapeutique. La molécule mère (abrocitinib) et ses métabolites actifs (M1 et M2) inhibent les voies de signalisation des cytokines à des degrés de sélectivité similaires.

10.2 Pharmacodynamie

Le traitement par CIBINQO a été associé à une réduction des taux sériques de marqueurs de l'inflammation, notamment l'hsCRP (*high sensitivity C-reactive protein*; protéine C réactive mesurée au moyen d'une méthode de dosage ultrasensible), l'interleukine 31 (IL-31) et la chimiokine TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*), et cette réduction était fonction de la dose. Ces taux sont retournés près des valeurs initiales au cours des 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'abrocitinib et de ses métabolites actifs mesurés après l'administration orale* d'une dose unique d'abrocitinib à des participants en bonne santé**

	C_{max} (ng/mL)[a]	T_{max} (h)[b]	$t_{½}$ (h)[c]	$ASC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)[a]	Cl/F (L/h)[a]	Vz/F (L)[a]
Dose de 100 mg						
Abrocitinib	420,2	1	4,3	1578	63,41	323,3
M1	49,0	1	4,3	565,6	n. d.	n. d.
M2	95,8	1	2,9	532,9	n. d.	n. d.
Dose de 200 mg						
Abrocitinib	756,5	1	5,9	3902	51,24	375,2
M1	210,2	1	4,2	998,5	n. d.	n. d.
M2	162,1	2	3,9	1197	n. d.	n. d.

***** La C_{max} à l'état d'équilibre de la fraction active libre (abrocitinib + M1 + M2) était supérieure d'environ 1,37 fois à celle obtenue après l'administration d'une dose unique.

****** La C_{max} et l'ASC de l'abrocitinib à l'état d'équilibre chez les patients atteints de dermatite atopique sont supérieures de 30 % environ aux valeurs obtenues chez des patients en bonne santé, d'après une analyse pharmacocinétique populationnelle.

a) Moyenne géométrique
b) Médiane
c) Moyenne arithmétique
(métabolites M1 et M2)

Absorption

L'abrocitinib est bien absorbé, soit à plus de 91 %, lorsqu'il est administré par voie orale, et sa biodisponibilité orale absolue est d'environ 60 %. L'absorption orale de l'abrocitinib est rapide, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 heure. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'abrocitinib sont atteintes en 48 heures, après l'administration du médicament 1 fois par jour. La C_{max} et l'ASC de l'abrocitinib augmentent proportionnellement à la dose dans la gamme des doses quotidiennes recommandées. L'administration de CIBINQO pendant un repas riche en matières grasses n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition à l'abrocitinib (l'ASC et la C_{max} ont augmenté d'environ 26 % et 29 % respectivement, et le T_{max} a été prolongé de 2 heures). Lors des études cliniques, CIBINQO a été administré sans égard aux repas.

Distribution

Après l'administration intraveineuse de CIBINQO, le volume de distribution de l'abrocitinib est d'environ 100 L. Les taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'abrocitinib circulant et de ses métabolites actifs M1 et M2 étaient respectivement de 64 %, de 37 % et de 29 % environ. L'abrocitinib et ses métabolites actifs se lient principalement à l'albumine. L'abrocitinib et ses métabolites actifs se distribuent également entre les globules rouges et le plasma.

Métabolisme
Le métabolisme de l'abrocitinib est médié par diverses isoenzymes du CYP, soit la CYP2C19 (~53 %), la CYP2C9 (~30 %), la CYP3A4 (~11 %) et la CYP2B6 (~6 %). Dans le cadre d'une étude menée chez l'humain sur l'administration de doses radiomarquées d'abrocitinib, ce médicament était la principale substance circulante, et il a été biotransformé en trois métabolites mono-hydroxylés polaires : M1 (3-hydroxypropyl), M2 (2-hydroxypropyl) et M4 (pyrrolidinone pyrimidine). De ces trois métabolites circulants, M1 et M2 ont des profils inhibiteurs semblables à celui de l'abrocitinib à l'égard des protéines JAK, alors que M4 est inactif sur le plan pharmacologique. L'activité pharmacologique de CIBINQO est attribuable à l'exposition aux fractions libres de la molécule mère (~60 %) et des métabolites M1 (~10 %) et M2 (~30 %) présentes dans la circulation générale. La somme des degrés d'exposition aux fractions libres de l'abrocitinib, de M1 et de M2, qui sont tous exprimés en unités molaires et corrigés en fonction des puissances relatives de ces substances, est désignée par le terme *fraction active de l'abrocitinib*.

Élimination
La demi-vie d'élimination de l'abrocitinib est d'environ 5 heures. CIBINQO est principalement éliminé par voie métabolique, et moins de 1 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Les métabolites de l'abrocitinib (M1, M2 et M4), qui sont des substrats du transporteur OAT3, sont principalement excrétés dans les urines.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** – Adolescents (de 12 ans à moins de 18 ans)
  D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, aucune différence cliniquement significative n'a été relevée quant à l'exposition moyenne à CIBINQO à l'état d'équilibre chez les adolescents et chez les adultes, pour des poids typiques.

  Enfants (moins de 12 ans)
  La pharmacocinétique de CIBINQO n'a pas encore été établie chez les patients âgés de moins de 12 ans.

- **Personnes âgées** – Après évaluation des effets de l'insuffisance hépatique ou rénale par rapport à ceux du vieillissement chez les personnes âgées, on constate que l'exposition à l'abrocitinib ou aux autres substances actives du médicament n'est pas modifiée de façon cliniquement significative chez les personnes de 65 ans ou plus.

- **Sexe** – Le poids corporel, le sexe, le génotype CYP2C19/CYP2C9, la race et l'âge n'ont pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition à CIBINQO.

- **Femmes enceintes ou qui allaitent** – Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CIBINQO et pendant 1 mois après la prise de la dernière dose. Les données limitées recueillies à ce jour sur l'utilisation de CIBINQO chez la femme enceinte ne sont pas suffisantes pour qu'on puisse évaluer le risque de malformations graves ou de fausse couche qui pourrait être associé à ce médicament.

  Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'administration orale de CIBINQO à des rates gravides, à partir de la gestation jusqu'à la lactation, à des doses supérieures ou égales à celle associée à une exposition à peu près 11 fois

supérieure à l'ASC de la fraction libre de ce médicament observée chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée (200 mg 1 fois par jour) s'est traduite par une diminution de la survie postnatale et du poids corporel des rejetons. CIBINQO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que son administration ne soit absolument nécessaire.

- **Insuffisance hépatique** – L'ASC_{inf} de la fraction active de l'abrocitinib a diminué d'environ 4 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et augmenté d'environ 15 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), comparativement aux patients dont la fonction hépatique était normale. Ces différences n'ont pas d'importance sur le plan clinique; par conséquent, aucun ajustement posologique ne s'impose en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Lors des études cliniques, l'utilisation de CIBINQO n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ni chez ceux qui avaient obtenu un résultat positif aux tests de dépistage des infections évolutives par le VHB ou le VHC.

- **Insuffisance rénale** – Dans une étude sur l'insuffisance rénale, des augmentations d'environ 191 % et 110 % de l'ASC_{inf} de la fraction active de l'abrocitinib ont été observées respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (TFGe < 30 mL/min) et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (TFGe de 30 à < 60 mL/min), comparativement aux patients qui avaient une fonction rénale normale (TFGe ≥ 90 mL/min). Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'abrocitinib n'ont pas été établies en cas d'insuffisance rénale légère; toutefois, d'après les résultats observés dans d'autres groupes, il faut s'attendre à une augmentation pouvant atteindre 70 % de l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (TFGe de 60 à < 90 mL/min). Cette augmentation de 70 % ou moins n'a pas de portée clinique, car l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib chez des patients atteints de dermatite atopique et d'insuffisance rénale légère (n = 756) ont été comparables à celles observées dans l'ensemble de la population des études cliniques de phases II et III. D'après ces résultats, il ne devrait pas y avoir d'augmentation d'importance clinique de l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à < 90 mL/min). Le TFGe des patients a été estimé au moyen de l'équation MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

  L'utilisation de CIBINQO n'a pas été évaluée chez les patients atteints de néphropathie terminale qui reçoivent un traitement de suppléance rénale. Dans le cadre des études cliniques de phase III, l'utilisation de CIBINQO n'a pas été évaluée chez les patients atteints de dermatite atopique qui avaient une clairance de la créatine < 40 mL/min au début.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver CIBINQO à la température ambiante, soit entre 15 et 30 °C, dans l'emballage d'origine.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Éliminer le produit médicinal inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

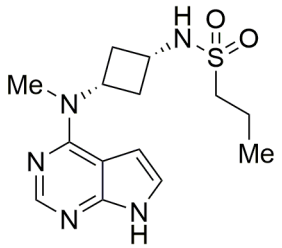
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : abrocitinib

Nom chimique : *N*-((1*S*,3*S*)-3-(méthyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)propane-1-sulfonamide

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{21}N_5O_2S$ et 323,42 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Aspect : L'abrocitinib est une poudre blanche ou de couleur pâle.

Solubilité dans des solutions aqueuses : La solubilité de l'abrocitinib dans l'eau est de 0,04 mg/mL à 25 °C. Lorsque le pH est inférieur à 4,0, l'abrocitinib se comporte comme un composé largement soluble et se dissout rapidement. Lorsque le pH est supérieur à 4,0, l'abrocitinib se comporte comme un composé peu soluble et se dissout plus lentement.

Polymorphisme : Une seule forme cristalline anhydre (forme 1) de l'abrocitinib a été identifiée.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Tableau 7 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la dermatite atopique

N° de l'étude	Méthodes	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) et sexe	Paramètres d'efficacité
MONO-1 B7451012	Étude de phase III multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, et avec groupes parallèles	Abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. Abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. Placebo Durée du traitement : 12 semaines (période de traitement après la répartition aléatoire)	Patients soumis à la répartition aléatoire : 387 Abrocitinib à 100 mg : 156 Abrocitinib à 200 mg : 154 Placebo : 77	Âge moyen : 29 ans (12-65 ans) Sexe féminin : 43,2 % Sexe masculin : 56,8 %	Coparamètres principaux : • Réponse IGA[a] à la 12[e] semaine • Réponse EASI-75[b] à la 12[e] semaine Paramètres secondaires clés : • Réponse PP-NRS4 aux 2[e], 4[e] et 12[e] semaines • Variation du score PSAAD entre le début et la 12[e] semaine de l'étude
MONO-2 B7451013	Étude de phase III multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, et avec groupes parallèles	Abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. Abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. Placebo Durée du traitement : 12 semaines (période de traitement après la répartition aléatoire)	Patients soumis à la répartition aléatoire : 391 (selon un rapport de 2:2:1) Abrocitinib à 100 mg : 158 Abrocitinib à 200 mg : 155 Placebo : 78	Âge moyen : 35,1 ans (12-65 ans) Sexe féminin : 41,4 % Sexe masculin : 58,5 %	

N° de l'étude	Méthodes	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) et sexe	Paramètres d'efficacité
REGIMEN B7451014	Étude de phase III multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, comportant une possibilité de retrait	12 semaines de traitement sans insu par l'abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j., puis répartition aléatoire des patients ayant obtenu une réponse entre les groupes abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j., abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. et placebo correspondant (période de traitement maximale de 52 semaines)	Patients soumis à la répartition aléatoire : 798 (phase compara-tive) (répartition aléatoire selon un rapport de 1:1:1) Abrocitinib à 100 mg : 265 Abrocitinib à 200 mg : 266 Placebo : 267	Sujets des deux sexes Âge moyen : (≥ 12 ans)	**Paramètre principal** Comparaison des groupes quant aux taux de perte de la réponse ayant nécessité l'instauration d'un traitement de secours pendant la période de traitement à double insu (la perte de la réponse était définie par une diminution ≥ 50 % du score EASI à la 12^{e} semaine et par un score IGA ≥ 2) **Paramètre secondaire clé** Perte de la réponse définie par un score IGA ≥ 2
EXTEND B7451015	Étude de prolongation de longue durée de phase III, multicentrique, menée auprès de patients âgés de ≥ 12 ans atteints d'une dermatite atopique modérée ou sévère	Dans le cas des patients qui avaient été affectés au hasard au groupe abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. ou abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. lors de l'étude de phase III ayant déterminé l'admission à cette étude : attribution de la même dose	Nombre prévu : 3000	Sujets des deux sexes Âge moyen : (≥ 12 ans)	Paramètre principal Innocuité à long terme (incidence des anomalies des paramètres cliniques et variation des résultats des analyses de laboratoire, des ECG et des signes vitaux par rapport au début)

N° de l'étude	Méthodes	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) et sexe	Paramètres d'efficacité
COMPARE B7451029	Étude multicentrique, comparative avec double placebo, à double insu et à répartition aléatoire, et avec groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib et du dupilumab à celles d'un placebo chez des adultes atteints d'une dermatite atopique modérée ou sévère qui suivent un traitement topique de fond	Abrocitinib : 200 mg ou 100 mg 1 f.p.j. par voie orale Dupilumab : 300 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée (dose d'attaque de 600 mg au départ) Placebos correspondants administrés selon la voie appropriée Durée totale du traitement : 20 semaines	Nombre total de patients soumis à la répartition aléatoire : 838 (selon un rapport de 2:2:2:1) Abrocitinib à 200 mg : 226 Abrocitinib à 100 mg : 238 Dupilumab à 300 mg : 243 Placebo : 131	Âge moyen : 37,7 ans Âge ≥ 18 ans : 93,5 % Âge ≥ 65 ans : 6,5 % Sexe féminin : 51,1 % Sexe masculin : 48,9 %	Coparamètres principaux • Réponse IGA à la 12e semaine • Réponse EASI-75 à la 12e semaine Paramètres secondaires clés • Réponse PP-NRS4 à la 2e semaine • Réponse IGA à la 16e semaine • Réponse EASI-75 à la 16e semaine

N° de l'étude	Méthodes	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) et sexe	Paramètres d'efficacité
TEEN B7451036	Étude de phase III multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib administré en association avec un traitement médicamenteux topique de fond, chez des adolescents âgés de 12 à < 18 ans atteints d'une dermatite atopique modérée ou sévère	Abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. Abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. Placebo Durée du traitement : 12 semaines	Patients soumis à la répartition aléatoire : 297 (répartition aléatoire selon un rapport de 1:1:1) Abrocitinib à 100 mg : 95 Abrocitinib à 200 mg : 96 Placebo : 96	Âge moyen : 14,9 ans (12 à < 18 ans) Sexe féminin : 49,1 % Sexe masculin : 50,1 %	**Paramètres principaux** Réponse IGA à la 12e semaine, soit par définition, score de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) à l'échelle IGA (échelle en 5 points), et réduction ≤ 2 points du score IGA par rapport au début Réponse EASI-75 à la 12e semaine **Paramètres secondaires clés** Réponse PP-NRS4 (amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS par rapport au début) aux 2e, 4e et 12e semaines Variation du score PSAAD total entre le début et la 12e semaine de l'étude

EASI : *Eczema Area and Severity Index* (indice d'étendue et de sévérité de l'eczéma); f.p.j. : fois par jour; IGA : *Investigator's Global Assessment* (échelle d'évaluation globale par l'investigateur); PP-NRS : *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit); PSAAD : *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis* (échelle d'évaluation du prurit et des symptômes associés à la dermatite atopique)

a) La réponse IGA était définie par l'obtention d'un score de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) à l'échelle IGA (échelle en 5 points), et par une réduction ≥ 2 points du score IGA entre le début et la 12e semaine de l'étude.
b) La réponse EASI-75 était définie par une amélioration ≥ 75 % du score EASI entre le début et la 12e semaine de l'étude.
c) La réponse PP-NRS4 était définie par une amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS par rapport au début.

L'efficacité et l'innocuité de CIBINQO, administré en monothérapie ou en association avec un traitement médicamenteux topique de fond, ont été évaluées dans le cadre de trois études déterminantes comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (études MONO-1, MONO-2 et COMPARE), menées auprès de 1616 patients âgés de 12 ans ou plus et atteints d'une dermatite atopique modérée ou sévère définie par un score IGA (*Investigator's Global Assessment*; échelle d'évaluation globale par l'investigateur) ≥ 3, un score EASI (*Eczema Area and Severity Index*; indice d'étendue et de sévérité de l'eczéma) ≥ 16, un pourcentage de surface corporelle touchée par la dermatite atopique ≥ 10 % et un score PP-NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit) ≥ 4 lors de la visite initiale effectuée avant la répartition aléatoire.

Les patients admis à ces études avaient obtenu une réponse insatisfaisante au traitement médicamenteux topique antérieur ou faisaient partie des patients chez qui un traitement topique est déconseillé d'un point de vue médical ou encore avaient déjà reçu un traitement à action générale, y compris le dupilumab. Plus de 40 % des patients de chacune des études déterminantes avaient déjà été exposés à un traitement à action générale. En tout, 6 % des patients des études MONO-1 et MONO-2 avaient déjà reçu le dupilumab, alors que l'utilisation antérieure du dupilumab n'était pas permise dans l'étude COMPARE.

Les participants aux études principales ayant déterminé l'admissibilité à la phase de prolongation qui remplissaient les conditions requises (p. ex., ceux qui avaient terminé la période de traitement de l'une ou l'autre de ces études) ont été admis à l'étude de prolongation de longue durée EXTEND.

Les études MONO-1, MONO-2 et COMPARE avaient pour coparamètres principaux la réponse IGA et la réponse EASI-75 à la 12^{e} semaine. Les paramètres secondaires clés des études MONO-1 et MONO-2 comprenaient la réponse PP-NRS4 (amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS) à la 12^{e} semaine et la variation du score PSAAD (*Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*; échelle d'évaluation du prurit et des symptômes associés à la dermatite atopique) entre le début et la 12^{e} semaine de l'étude. L'échelle PSAAD est un outil d'autoévaluation à 11 items, qui a été conçu pour l'évaluation de la sévérité des principaux signes et symptômes de la dermatite atopique au cours des 24 dernières heures (prurit, douleur, sécheresse, desquamation, fendillements, papules, rougeur, changement de couleur, saignement, suintement et enflure). Les paramètres secondaires clés de l'étude COMPARE étaient la réponse PP-NRS4 à la 2^{e} semaine et les réponses IGA et EASI-75 à la 16^{e} semaine. Les plans des études déterminantes et de l'étude de prolongation de longue durée sont résumés au tableau 7.

Résultats des études

L'administration de CIBINQO à 100 ou 200 mg 1 f.p.j., en monothérapie ou en association avec un traitement médicamenteux topique de fond, a atténué les signes objectifs de la dermatite atopique et l'intensité du prurit signalée par les patients.

Caractéristiques initiales
Lors des études comparatives avec placebo (MONO-1, MONO-2 et COMPARE) et de l'étude d'induction sans insu avec retrait après répartition aléatoire (REGIMEN), dans tous les groupes de traitement, on comptait de 41,4 à 51,1 % de sujets de sexe féminin, de 59,3 à 77,8 % de Blancs, de 15,0 à 33,0 % d'Asiatiques et de 4,1 à 8,3 % de Noirs; l'âge médian allait de 32,1 à 37,7 ans. Pendant ces études, de 32,2 à 40,8 % des patients présentaient un score IGA initial de 4 (dermatite atopique sévère), et de 41,4

à 59,5 % des patients avaient déjà reçu un traitement à action générale contre la dermatite atopique. Au début de l'étude, le score EASI moyen allait de 28,5 à 30,9, le score PP-NRS variait entre 7,0 et 7,3, et le score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*; indice dermatologique de la qualité de vie) allait de 14,4 à 16,0.

Études sur la monothérapie
Dans les deux études déterminantes sur la monothérapie (études MONO-1 et MONO-2), la proportion de patients qui avaient obtenu une réponse IGA et/ou une réponse EASI-75 à la 12e semaine était significativement plus élevée dans les groupes qui ont reçu CIBINQO à 100 ou à 200 mg 1 f.p.j. que dans les groupes placebo (*voir* le tableau 8). La proportion de patients qui avaient obtenu une réponse EASI-90 à la semaine 12 était également plus élevée dans les groupes qui ont reçu CIBINQO à 100 ou à 200 mg 1 f.p.j. que dans les groupes placebo (18,6 % et 38,6 % vs 5,3 % dans l'étude MONO-1; 23,9 % et 37,7 % vs 3,9 % dans l'étude MONO-2).

De même, la proportion de patients ayant obtenu une réponse PP-NRS4 (par définition, amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS) était significativement plus élevée dans les groupes CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. et CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. que dans le groupe placebo, et cette différence, qui a été observée dès la 2e semaine, a persisté jusqu'à la 12e semaine (*voir* le tableau 8). Les proportions de patients qui ont obtenu une réponse PP-NRS4 dans les groupes CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. et CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. ont dépassé celle observée dans le groupe placebo au bout de 6 jours et au bout de 3 jours (soit 2 jours après l'administration de la première dose), respectivement. La proportion de patients qui avaient obtenu une réponse PP-NRS (score de 0 ou 1) à la semaine 12 était également plus élevée dans les groupes qui ont reçu CIBINQO à 100 ou à 200 mg 1 f.p.j. que dans les groupes placebo (21,1 % et 35,4 % vs 3,2 % dans l'étude MONO-1; 21,3 % et 32,4 % vs 5,5 % dans l'étude MONO-2).

Tableau 8 – Résultats relatifs à l'efficacité de CIBINQO en monothérapie obtenus à la 12e semaine

	Étude MONO-1			**Étude MONO-2**		
	ABR			**ABR**		
	200 mg 1 f.p.j. N = 154	**100 mg 1 f.p.j. N = 156**	**Placebo N = 77**	**200 mg 1 f.p.j. N = 155**	**100 mg 1 f.p.j. N=158**	**Placebo N = 78**
	Taux de réponse, % (IC à 95 %)					
Score IGA de 0 ou 1[a]	43,8[g] (de 35,9 à 51,7)	23,7[e] (de 17,0 à 30,4)	7,9 (de 1,8 à 14,0)	38,1[g] (de 30,4 à 45,7)	28,4[f] (de 21,3 à 35,5)	9,1 (de 2,7 à 15,5)
Réponse EASI-75[b]	62,7[g] (de 55,1 à 70,4)	39,7[g] (de 32,1 à 47,4)	11,8 (de 4,6 à 19,1)	61,0[g] (de 53,3 à 68,7)	44,5[g] (de 36,7 à 52,3)	10,4 (de 3,6 à 17,2)
Réponse PP-NRS4[c,d]	57,2[g] (de 48,8 à 65,6)	37,7[f] (de 29,2 à 46,3)	15,3 (de 6,6 à 24,0)	55,3[g] (de 47,2 à 63,5)	45,2[g] (de 37,1 à 53,3)	11,5 (de 4,1 à 19,0)

Tableau 8 – Résultats relatifs à l'efficacité de CIBINQO en monothérapie obtenus à la 12e semaine

	Étude MONO-1			Étude MONO-2		
	ABR			ABR		
	200 mg 1 f.p.j. N = 154	100 mg 1 f.p.j. N = 156	Placebo N = 77	200 mg 1 f.p.j. N = 155	100 mg 1 f.p.j. N=158	Placebo N = 78
	Variation par rapport au début (IC à 95 %)					
Score PSAAD moyen (MC)	−3,2[g] (de −3,6 à −2,8)	−2,2[e] (de −2,6 à −1,9)	−1,1 (de −1,7 à −0,6)	−3,0[g] (de −3,3 à −2,7)	−2,4[g] (de −2,8 à −2,1)	−0,8 (de −1,3 à −0,3)

ABR : abrocitinib; EASI : *Eczema Area and Severity Index* (indice d'étendue et de sévérité de l'eczéma); f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; IGA : *Investigator's Global Assessment* (échelle d'évaluation globale par l'investigateur); MC : méthode des moindres carrés; N : nombre de patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire; PP-NRS : *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit); PSAAD : *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis* (échelle d'évaluation du prurit et des symptômes associés à la dermatite atopique)

a) La réponse IGA était définie par l'obtention d'un score de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) à l'échelle IGA (échelle en 5 points), et par une réduction ≥ 2 points du score IGA par rapport au début.
b) La réponse EASI-75 était définie par une amélioration ≥ 75 % du score EASI par rapport au début.
c) Le taux de réponse PP-NRS4 était significativement plus élevé dans les groupes CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. et CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. que dans le groupe placebo aux 2e et 4e semaines des études MONO-1 et MONO-2.
d) La réponse PP-NRS4 était définie par une amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS par rapport au début.
e) $p < 0,01$ vs placebo (prise en compte de la multiplicité des tests)
f) $p < 0,001$ vs placebo (prise en compte de la multiplicité des tests)
g) $p < 0,0001$ vs placebo (prise en compte de la multiplicité des tests)

Les effets thérapeutiques observés dans les sous-groupes (p. ex., sous-groupes définis en fonction du poids, de l'âge, du sexe, de la race et de l'utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur à action générale) des études MONO-1 et MONO-2 concordaient avec les résultats obtenus par les populations globales de ces études.

Étude sur le traitement d'association

Dans le cadre de l'étude déterminante sur le traitement d'association (étude COMPARE), les proportions de patients qui avaient obtenu une réponse IGA ou une réponse EASI-75 étaient significativement plus élevées dans les groupes CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. et CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. que dans le groupe placebo à la 12e semaine (*voir* le tableau 9). La proportion de patients qui avaient obtenu une réponse EASI-90 à la semaine 16 était également plus élevée dans les groupes qui ont reçu CIBINQO à 100 ou à 200 mg 1 f.p.j. que dans le groupe placebo (38,0 % et 48,9 % vs 11,3 %).

La proportion de patients qui ont obtenu une réponse PP-NRS4 dans les groupes CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. et CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. était significativement plus élevée que celle observée dans le groupe placebo au bout de 9 et 4 jours respectivement, et cette différence significative entre les deux doses de CIBINQO et le placebo s'est maintenue à la 2e semaine (figure 1). La proportion de patients qui avaient obtenu une réponse PP-NRS (score de 0 ou 1) à la semaine 16 était également plus élevée dans les groupes qui ont reçu CIBINQO à 100 ou à 200 mg 1 f.p.j. que dans les groupes placebo (24,7 % et 32,0 % vs 11,7 %).

L'abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. a commencé à soulager le prurit plus rapidement que le dupilumab. La proportion de patients qui ont obtenu une réponse PP-NRS4 était significativement plus élevée dans le groupe CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. que dans le groupe dupilumab dès le 4e jour, et cette différence significative s'est maintenue à la 2e semaine. Les proportions de patients ayant obtenu une réponse PP-NRS4 étaient similaires à la 2e semaine dans les groupes CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. et dupilumab.

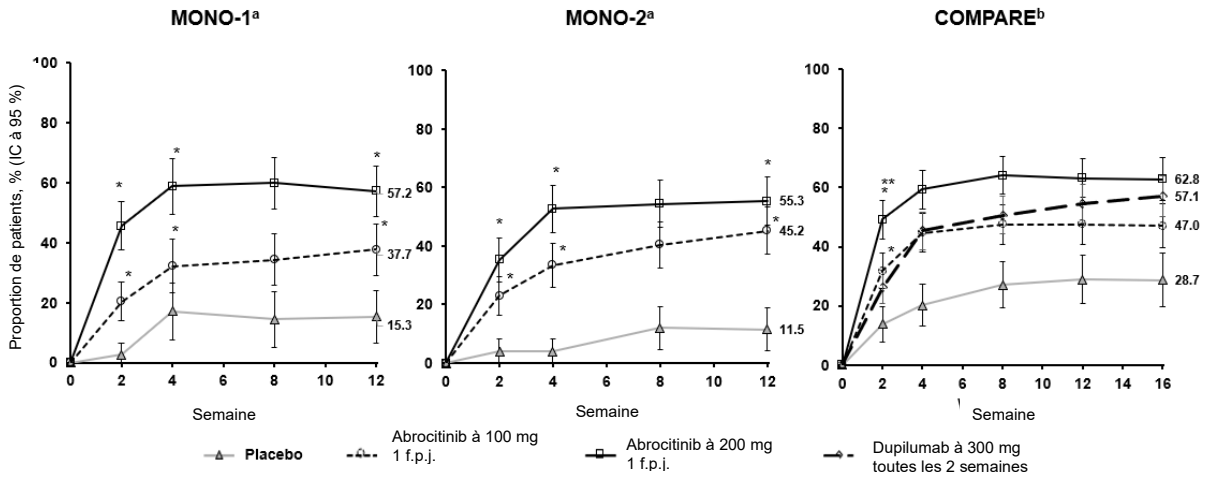
Tableau 9 – Résultats relatifs à l'efficacité de CIBINQO administré en association avec un traitement topique

	2e semaine				**12e semaine**				**16e semaine**			
	ABR				**ABR**				**ABR**			
	200 mg N = 226	**100 mg N = 238**	**PBO N = 131**	**DUP N = 243**	**200 mg N = 226**	**100 mg N = 238**	**PBO N = 131**	**DUP N = 243**	**200 mg N = 226**	**100 mg N = 238**	**PBO N = 131**	**DUP N = 243**
	Taux de réponse, %											
Score IGA de 0 ou 1[a]	18,4	15,2	6,3	4,7	48,4[e]	36,6[e]	14,0	36,5	47,5[e]	34,8[e]	12,9	38,8
Réponse EASI-75[b]	30,0	25,4	10,9	14,0	70,3[e]	58,7[e]	27,1	58,1	71,0[e]	60,3[e]	30,6	65,5
Réponse PP-NRS4[c]	49,1[e,f]	31,8[d]	13,8	26,4	63,1	47,5	28,9	54,5	62,8	47,0	28,7	57,1

ABR : abrocitinib; DUP : dupilumab; EASI : *Eczema Area and Severity Index* (indice d'étendue et de sévérité de l'eczéma); f.p.j. : fois par jour; IGA : *Investigator's Global Assessment* (échelle d'évaluation globale par l'investigateur); N : nombre de patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire; PBO : placebo; PP-NRS : *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit)

a) La réponse IGA était définie par l'obtention d'un score de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) à l'échelle IGA (échelle en 5 points), et par une réduction ≥ 2 points du score IGA par rapport au début.
b) La réponse EASI-75 était définie par une amélioration ≥ 75 % du score EASI par rapport au début.
c) La réponse PP-NRS4 était définie par une amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS par rapport au début.
d) $p < 0{,}001$ vs placebo (prise en compte de la multiplicité des tests)
e) $p < 0{,}0001$ vs placebo (prise en compte de la multiplicité des tests)
f) $p < 0{,}0001$ vs dupilumab (prise en compte de la multiplicité des tests); les comparaisons statistiques entre chacune des doses d'abrocitinib et le dupilumab n'ont porté que sur la proportion de patients qui avaient obtenu une réponse PP-NRS4 à la 2e semaine

Figure 1. Évolution au fil du temps des proportions de patients qui ont obtenu une réponse PP-NRS4 dans les études MONO-1, MONO-2 et COMPARE



f.p.j. : fois par jour; PP-NRS : *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit)
La réponse PP-NRS4 était définie par une amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS par rapport au début.
a) Abrocitinib en monothérapie
b) Abrocitinib administré en association avec un traitement médicamenteux topique
* Résultat statistiquement significatif, après correction pour la multiplicité, par rapport au placebo
** Résultat statistiquement significatif, après correction pour la multiplicité, par rapport au dupilumab

Les effets thérapeutiques observés dans les sous-groupes (p. ex., sous-groupes définis en fonction du poids, de l'âge, du sexe, de la race et de l'utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur à action générale) de l'étude COMPARE concordaient avec les résultats obtenus par la population globale de cette étude.

Les effets thérapeutiques des deux doses d'abrocitinib ont été observés avant les dates des évaluations de l'efficacité proprement dites, notamment en ce qui concerne la proportion de patients qui ont obtenu une réponse IGA, une réponse EASI-75 ou une réponse PP-NRS4 (dans toutes les études) et la variation du score PSAAD par rapport au début (dans les études sur la monothérapie).

L'abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. a commencé à soulager le prurit plus rapidement que le dupilumab. En effet, du 2e jour jusqu'à la 16e semaine, le taux de réponse PP-NRS4 était plus élevé dans le groupe abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. que dans le groupe dupilumab, alors que dans le groupe abrocitinib à 100 mg, ce taux était comparable à celui associé au dupilumab au fil du temps.

L'ensemble des données disponibles démontrent que les deux doses d'abrocitinib ont soulagé les signes et les symptômes de la dermatite atopique modérée ou sévère chez les adolescents et les adultes, qu'elles aient été administrées en monothérapie ou en association avec un traitement médicamenteux topique de fond. Plus précisément, elles ont amélioré l'état de la peau et la qualité de vie, et elles ont soulagé le prurit.

Passage du dupilumab à l'abrocitinib
Les patients qui ont reçu le dupilumab et qui ont été admis par la suite à l'étude EXTEND ont été répartis au hasard entre les groupes CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. et CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j. lors de leur admission à cette étude. Aucun signe de perte de la réponse n'a été observé 12 semaines après le passage à CIBINQO chez la majorité des patients qui avaient répondu au dupilumab lors de l'étude COMPARE. Certains des patients qui n'avaient pas répondu au dupilumab dans le cadre de l'étude COMPARE ont obtenu une réponse IGA ou EASI-75 après le passage à CIBINQO; toutefois, les taux de réponse par rapport à un agent de comparaison n'ont pas été établis.

Efficacité à long terme
Chez la majorité des patients qui avaient obtenu une réponse à la 12^{e} semaine de l'une des études principales ayant déterminé l'admissibilité à l'étude EXTEND et qui ont été admis à cette dernière, on n'a observé aucun signe de perte de la réponse à la semaine 48 (les taux de réponse IGA [score IGA de 0 ou 1] se sont établis respectivement à 60 % et à 70 % dans les groupes CIBINQO à 100 mg 1 f.p.j. et CIBINQO à 200 mg 1 f.p.j., les taux de réponse EASI-75, à 79 % et à 87 %, et les taux de réponse PP-NRS4, à 62 % et à 83 %).

Paramètres secondaires (résultats signalés par les patients au moyen des outils d'évaluation sur la qualité de vie)
Une amélioration de divers scores relatifs aux symptômes et à la qualité de vie, qui cadrait avec les améliorations notées pour les principaux paramètres d'efficacité, a été observée chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique.

La monothérapie par CIBINQO (toutes doses confondues) avait significativement amélioré les résultats signalés par les patients à la 12^{e} semaine, comparativement au placebo. Les patients des groupes CIBINQO ont été plus nombreux que les patients sous placebo à obtenir à une réduction d'importance clinique du score DLQI total (*Dermatology Life Quality Index*; indice dermatologique de la qualité de vie), soit par définition une amélioration de 4 points de ce score entre le début et la 12^{e} semaine de l'étude. En outre, la proportion de patients qui ont déclaré que leur maladie n'avait « aucune répercussion » sur leur qualité de vie (score DLQI de 0 ou 1) était plus élevée dans les groupes traités par 100 ou 200 mg de CIBINQO que dans les groupes placebo.

On a observé dans les deux groupes CIBINQO des atténuations des symptômes de la dermatite atopique et des perturbations du sommeil signalés par les patients au moyen de l'échelle PSAAD (*Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis;* échelle d'évaluation du prurit et des symptômes associés à la dermatite atopique), du questionnaire POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*; évaluation de l'eczéma par le patient), de l'échelle NTIS (*Night Time Itch Scale*; échelle d'évaluation du prurit nocturne), et de la sous-échelle relative à la privation de sommeil de l'échelle SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*; échelle d'évaluation de la sévérité de la dermatite atopique). En outre, les symptômes d'anxiété et de dépression, qui ont été évalués au moyen du score total à l'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*; échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier), s'étaient atténués dans les groupes CIBINQO à 100 et à 200 mg à la 12^{e} semaine, comparativement au groupe placebo.

Dans le cadre de l'étude COMPARE, la proportion de patients qui ont obtenu une réduction d'importance clinique du score DLQI total (soit par définition, une amélioration de 4 points de ce score) entre le début et la 12^{e} semaine était plus élevée dans les groupes CIBINQO à 100 et à 200 mg que dans le groupe placebo. En outre, la proportion de patients qui ont déclaré que leur maladie n'avait « aucune

répercussion » sur leur qualité de vie (score DLQI de 0 ou 1) était plus élevée dans les groupes CIBINQO que dans les groupes placebo.

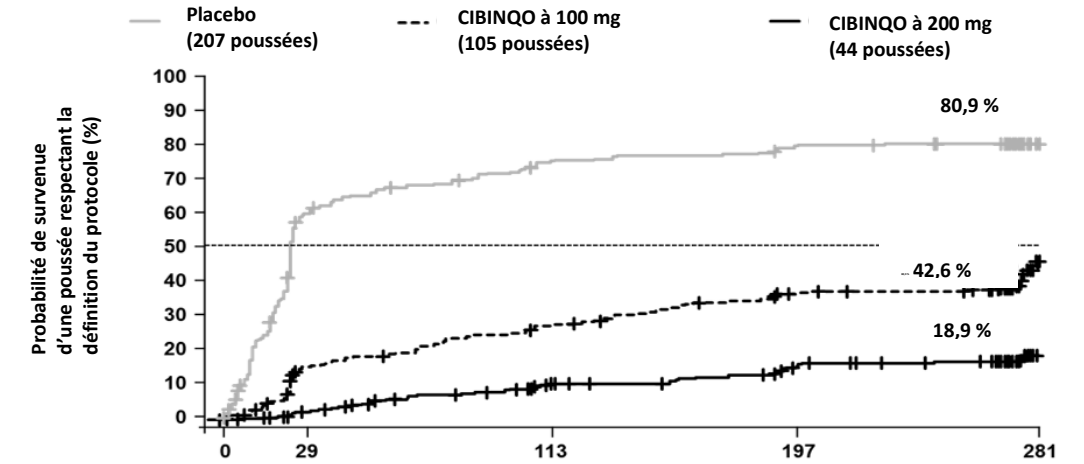
Les symptômes de dermatite atopique et les perturbations du sommeil, tels qu'ils ont été décrits par les patients au moyen du questionnaire POEM et de la sous-échelle relative à la privation de sommeil de l'échelle SCORAD, se sont atténués dans les groupes CIBINQO à 100 et à 200 mg. En outre, les symptômes de l'anxiété et de la dépression, évalués au moyen du score HADS total, s'étaient atténués dans les deux groupes CIBINQO à la 12e semaine, comparativement au groupe placebo.

Étude avec traitement d'induction sans insu et retrait après répartition aléatoire (REGIMEN) :

En tout, 1233 patients ont reçu CIBINQO sans insu à raison de 200 mg/jour. Les répondeurs au traitement d'induction (798 patients) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 200 mg ou 100 mg du médicament actif ou du placebo.

Le traitement continu (à la dose de 200 mg) et le traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien (200 mg pendant 12 semaines, puis 100 mg) a empêché la survenue de poussées à 81,1 et à 57,4 %, respectivement, par rapport à une probabilité de 19,1 % chez les patients retirés du traitement (affectation aléatoire au groupe placebo) après 12 semaines de traitement d'induction. Au total, 351 patients, y compris 16,2 % du groupe sous CIBINQO à 200 mg, 39,2 % du groupe sous CIBINQO à 100 mg et 76,4 % du groupe placebo, ont reçu un médicament de secours, c'est-à-dire CIBINQO à 200 mg associé à un traitement topique.

Figure 2. Temps écoulé avant la survenue d'une poussée respectant la définition du protocole



Nombre de patients à risque

200 mg → Placebo	267	122	63	48	20
200 mg → 100 mg	265	225	179	151	58
200 mg → 200 mg	266	255	220	201	69

CIBINQO employé en monothérapie
Poussée respectant la définition du protocole : Diminution ≥ 50 % du score EASI à la 12e semaine et score IGA ≥ 2
p < 0,0001 pour CIBINQO à 200 mg vs le placebo; pour CIBINQO à 100 mg vs le placebo; pour CIBINQO à 200 mg vs CIBINQO à 100 mg (prise en compte de la multiplicité des tests)

Résultats obtenus chez les enfants
Les données des études de phase III sur la monothérapie indiquent que les deux doses d'abrocitinib ont exercé des effets d'importance clinique chez les adultes et les adolescents et que ces effets thérapeutiques augmentent en fonction de la dose. On a de plus évalué l'efficacité et l'innocuité du médicament dans le cadre d'une étude avec traitement d'induction sans insu et retrait après répartition aléatoire (REGIMEN) qui réunissait 246 patients âgés de 12 à moins de 18 ans. Dans ces études, les résultats obtenus chez les adolescents concordaient avec les résultats enregistrés dans la population globale de l'étude.

Chez les adolescents, l'abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. et l'abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. ont été associés à des taux de réponse IGA à la 12[e] semaine plus élevés que ceux associés au placebo, et ce, dans les deux études de phase III sur la monothérapie. Les deux doses d'abrocitinib ont entraîné des effets thérapeutiques d'importance clinique (taux de réponse IGA corrigé en fonction des résultats du groupe placebo : 13,5 % dans le groupe abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. et 22,5 % dans le groupe abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j.).

Chez les adolescents, le taux de réponse EASI-75 à la 12[e] semaine associé à l'abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. et à l'abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j. était plus élevé que celui associé au placebo, et ce, dans les deux études de phase III sur la monothérapie. Selon les données groupées des études sur la monothérapie, les intervalles de confiance à 95 % des taux de réponse associés aux deux doses d'abrocitinib et corrigés en fonction des résultats du groupe placebo ne comprenaient pas la valeur zéro, ce qui témoigne d'effets thérapeutiques réels. Les deux doses d'abrocitinib ont exercé des effets thérapeutiques d'importance clinique (taux de réponse de 35,4 % dans le groupe abrocitinib à 100 mg 1 f.p.j. et de 47,6 % dans le groupe abrocitinib à 200 mg 1 f.p.j., selon les données groupées des études sur la monothérapie), et une augmentation de ces effets en fonction de la dose a été mise en évidence.

JADE TEEN était une étude de phase III comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de CIBINQO administré en association avec un traitement topique de fond. Elle réunissait 285 patients de 12 à moins de 18 ans atteints d'une dermatite atopique modérée ou sévère définie par un score IGA ≥ 3, un score EASI ≥ 16, un pourcentage de surface corporelle touchée par la dermatite atopique ≥ 10 % et un score PP-NRS ≥ 4 lors de la visite initiale effectuée avant la répartition aléatoire. Les patients qui avaient obtenu une réponse insatisfaisante à un traitement topique ou qui avaient reçu un traitement à action générale étaient admissibles à l'étude.

Caractéristiques initiales
Dans l'ensemble des groupes de traitement de l'étude JADE TEEN, 49,1 % des patients étaient de sexe féminin, 56,1 % étaient blancs, 33,0 % étaient asiatiques et 6,0 % étaient noirs. L'âge médian était de 15 ans, et 38,6 % des patients étaient atteints d'une dermatite atopique sévère (score IGA de 4).

Tableau 10 – Résultats relatifs à l'efficacité de CIBINQO chez les adolescents lors de l'étude JADE TEEN

	JADE TEEN[d]		
	CIBINQO		Placebo
	200 mg 1 f.p.j. N = 94	100 mg 1 f.p.j. N = 95	N = 96
Score IGA de 0 ou 1[a] Répondeurs, % (IC à 95 %)	46,2[e] (36,1-56,4)	41,6[e] (31,3-51,8)	24,5 (15,8-33,2)
Réponse EASI-75[b] Répondeurs, % (IC à 95 %)	72,0[e] (62,9-81,2)	68,5[e] (58,9-78,2)	41,5 (31,5-51,4)

Réponse PP-NRS4[c] Répondeurs, % (IC à 95 %)	55,4[e] (44,1-66,7)	52,6 (41,4-63,9)	29,8 (20,0-39,5)

EASI : *Eczema Area and Severity Index* (indice d'étendue et de sévérité de l'eczéma); f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; IGA : *Investigator's Global Assessment* (échelle d'évaluation globale par l'investigateur); MC : méthode des moindres carrés; N : nombre de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude; PP-NRS : *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit)

a) La réponse IGA était définie par l'obtention d'un score de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) à l'échelle IGA (échelle en 5 points), et par une réduction ≥ 2 points du score IGA par rapport au début.
b) La réponse EASI-75 était définie par une amélioration ≥ 75 % du score EASI par rapport au début.
c) La réponse PP-NRS4 était définie par une amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS par rapport au début.
d) CIBINQO administré en association avec un traitement médicamenteux topique
e) Résultat statistiquement significatif, après correction pour la multiplicité, par rapport au placebo

Études de biodisponibilité comparatives

L'étude dont il est question ici est une étude de phase I, sans insu, avec permutation et répartition aléatoire, portant sur l'administration d'une dose unique à des participants en bonne santé, qui visait à estimer la biodisponibilité relative de doses uniques de 200 mg de la préparation commerciale du PF-04965842 en comprimé et d'une autre préparation qui se dissout plus lentement que la préparation utilisée dans les études de phase III. Les effets des aliments sur la biodisponibilité de la préparation commerciale ont également été évalués.

16 Toxicologie non clinique

Toxicité générale

Le rat (Wistar Han ou Sprague-Dawley) et le singe cynomolgus sont les espèces (systèmes) qui ont été retenues pour les études de toxicologie générale non cliniques, parce que toutes les études non cliniques portant sur l'inhibiteur des protéines JAK1 et JAK3 commercialisé, le tofacitinib (Xeljanz), ont été menées chez ces espèces, qui se sont révélées sensibles à l'inhibition pharmacologique des protéines JAK.

Génotoxicité

CIBINQO ne s'est pas révélé mutagène lors du test de mutation bactérienne (test d'Ames). CIBINQO s'est révélé aneugène lors du test du micronoyau réalisé in vitro sur des cellules TK6, mais il n'est ni aneugène ni clastogène d'après les résultats du test du micronoyau réalisé in vivo sur des cellules de moelle osseuse de rat.

Cancérogénicité

Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé chez les souris Tg.rasH2 qui ont reçu CIBINQO pendant 6 mois par voie orale à des doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour chez les femelles et 60 mg/kg/jour chez les mâles. Lors de l'étude de 2 ans sur la cancérogénicité de doses administrées par voie orale, CIBINQO a entraîné une augmentation significative de l'incidence des thymomes bénins chez les rates qui ont reçu des doses supérieures ou égales à la dose associée à une exposition 2,8 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), qui est de 200 mg. Aucun signe de cancérogénicité liée à CIBINQO n'a été observé après l'administration orale de ce médicament à des rates, à une dose associée à une exposition 0,6 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg), ou à des rats, à une dose associée à une exposition 14 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg).

Toxicité pour la reproduction et le développement
CIBINQO n'a eu aucun effet sur la fertilité ou la spermatogenèse chez les rats mâles lorsqu'il a été administré à des doses pouvant atteindre 70 mg/kg/jour, qui sont associées à une exposition 26 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg). CIBINQO a influé sur la fertilité des rates (diminution de l'indice de fertilité, du nombre de corps jaunes et du nombre de sites d'implantation) lorsqu'il a été administré à une dose associée à une exposition 29 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg), et il a accru le nombre de pertes d'embryons après l'implantation lorsqu'il a été administré à des doses supérieures ou égales à la dose associée à une exposition 11 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg). Ces effets sur la fertilité des rates ont été réversibles 1 mois après l'arrêt de l'administration de CIBINQO. CIBINQO n'a exercé aucun effet sur la fertilité des rates qui ont reçu une dose de ce médicament associée à une exposition 2 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg).

Aucune malformation fœtale n'a été observée dans le cadre des études sur le développement embryofœtal menées chez le rat et le lapin. Lors d'une étude sur le développement embryofœtal menée chez des lapines gravides, l'administration orale de CIBINQO, du 7^{e} au 19^{e} jour de la gestation, à des doses associées à une exposition 4 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg) n'a eu aucun effet sur la survie des embryons ou des fœtus ni sur le développement morphologique fœtal. L'administration de CIBINQO à de telles doses a toutefois accru l'incidence du retard d'ossification des phalanges des pattes avant.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal menée chez des rates gravides, l'administration orale de CIBINQO, du 6^{e} au 17^{e} jour de la gestation, à des doses associées à une exposition 17 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg) a accru la létalité embryofœtale. Aucun décès embryofœtal n'a été observé chez les rates gravides qui ont reçu CIBINQO par voie orale durant l'organogenèse à une dose associée à une exposition 11 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg). L'administration de CIBINQO à des doses supérieures ou égales à la dose associée à une exposition 11 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg) a accru l'incidence des anomalies des 13^{e} côtes, et l'administration de ce médicament à une dose associée à une exposition 17 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg) a réduit la fréquence des processus ventraux, des côtes épaissies et des métatarses non ossifiés. Aucune anomalie squelettique n'a été notée chez le rat après l'administration d'une dose associée à une exposition 2,4 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg).

Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez des rates gravides, l'administration orale de CIBINQO du 6^{e} jour de la gestation au 21^{e} jour de la lactation s'est traduite par une dystocie associée à une prolongation de la parturition et à une diminution du poids corporel des rejetons à des doses supérieures ou égales à la dose associée à une exposition 11 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg) et par une diminution de la survie postnatale à une dose associée à une exposition 17 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg). Aucun cas de toxicité maternelle ou de toxicité pour le développement n'a été observé chez les rates ou leurs rejetons à une dose associée à une exposition 2,4 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH (200 mg).

Toxicité chez les jeunes animaux

L'administration d'abrocitinib à des ratons de 21 jours ou plus (qui pourraient être comparés à des êtres humains de 2 ans ou plus) n'a pas été associée à des anomalies osseuses microscopiques ou macroscopiques. L'administration d'abrocitinib à des ratons de 10 jours (qui pourraient être comparés à des nourrissons humains de 3 mois) a donné lieu à des anomalies osseuses macroscopiques et microscopiques, y compris un défaut de rotation des pattes, des fractures et/ou des anomalies de la tête du fémur.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrCIBINQOMD

Comprimés d'abrocitinib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **CIBINQO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **CIBINQO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

CIBINQO peut avoir des effets secondaires graves, notamment :

- **Infections graves :** CIBINQO est un médicament qui agit sur le système immunitaire. CIBINQO peut réduire la capacité du système immunitaire à combattre les infections. Des infections graves pouvant mener à l'hospitalisation ou à la mort peuvent se produire. Les infections les plus courantes qui sont survenues étaient causées par des virus. Si vous souffrez d'une infection ou avez des infections qui reviennent à répétition, informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre CIBINQO. Avant d'amorcer un traitement par CIBINQO, il évaluera les risques auxquels vous êtes exposé si vous êtes atteint d'une infection chronique qui réapparaît. Il surveillera votre état de près pour déceler tout symptôme d'infection (y compris de tuberculose) pendant et après votre traitement par CIBINQO. Il est possible qu'il suspende votre traitement si vous contractez une infection grave.

- **Cancer :** CIBINQO peut accroître le risque de cancer parce qu'il agit sur le fonctionnement du système immunitaire. Si vous avez déjà eu un cancer, dites-le à votre professionnel de la santé avant de prendre CIBINQO. Les personnes qui prennent un médicament de la classe des inhibiteurs de Janus kinases (JAK) peuvent courir un risque plus élevé d'avoir certains cancers, y compris un lymphome.

- **Caillots sanguins :** CIBINQO peut augmenter la probabilité que des caillots de sang se forment dans les veines de vos jambes (**thrombose veineuse profonde**), de vos poumons (**embolie pulmonaire**) ou dans vos artères (**thrombose artérielle**). La formation de ces caillots peut être grave ou entraîner la mort. Votre professionnel de la santé évaluera votre risque de faire des caillots sanguins et vous dira si vous pouvez prendre CIBINQO sans crainte. La formation de caillots dans les veines des jambes et des poumons est plus fréquente chez les personnes qui prennent des inhibiteurs de JAK.

- **Problèmes cardiaques, accident vasculaire cérébral (AVC) et décès :** Les inhibiteurs de JAK peuvent faire augmenter le risque de problèmes cardiaques, y compris de crise cardiaque, et d'AVC. Ces problèmes peuvent être mortels.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves, voir la section « **Autres mises en garde** ».

À quoi sert CIBINQO :
CIBINQO est utilisé pour le traitement des personnes âgées de 12 ans ou plus qui sont atteintes :

- de dermatite atopique modérée ou sévère (un type d'eczéma).
- Il permet entre autres de soulager les démangeaisons de la peau chez ces patients.

CIBINQO est utilisé uniquement lorsque :

- d'autres médicaments non topiques n'ont pas réussi à procurer un soulagement satisfaisant;
- l'emploi d'autres médicaments non topiques est déconseillé pour cette maladie.

CIBINQO doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

Comment fonctionne CIBINQO :
CIBINQO interfère avec une enzyme de la famille des Janus kinases (JAK). C'est donc un inhibiteur de JAK. En temps normal, cette enzyme participe à l'activation du système immunitaire quand c'est nécessaire. Cependant, une activité excessive de cette enzyme peut aussi causer de l'inflammation qui peut se manifester par un gonflement, de la rougeur et de la douleur. CIBINQO, en se liant à la JAK, freine son activité.

Les ingrédients de CIBINQO sont :
Ingrédient médicinal : abrocitinib
Ingrédients non médicinaux : phosphate dicalcique anhydre, hypromellose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, macrogol/PEG, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, dioxyde de titane et triacétine

CIBINQO se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimés pelliculés dosés à 50, à 100 et à 200 mg

N'utilisez pas CIBINQO dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'abrocitinib ou à tout autre ingrédient de CIBINQO. En cas d'incertitude, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre CIBINQO.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CIBINQO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous prenez des immunosuppresseurs (des médicaments comme le méthotrexate et la cyclosporine) ou d'autres inhibiteurs des protéines JAK;
- vous avez une infection ou faites des infections à répétition;
- vous avez une infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'hépatite C;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de rein;
- vous avez un faible nombre de plaquettes ou de globules blancs;
- vous avez, ou avez déjà eu, un cancer;
- vous avez 65 ans ou plus;

- vous fumez depuis longtemps ou avez fumé longtemps;
- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques.

Autres mises en garde

CIBINQO peut avoir des effets secondaires graves, notamment :

- **Infections graves :** Si vous avez une infection ou si vous faites des infections à répétition, dites-le à votre professionnel de la santé. CIBINQO augmente votre risque de contracter une infection grave comme l'herpès, le zona ou une pneumonie. Il est également possible que CIBINQO fasse réapparaître des infections comme le zona et l'herpès. Votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre état afin de déceler toute infection durant et après votre traitement. Il pourrait vous prescrire un médicament antimicrobien si vous contractez une nouvelle infection pendant le traitement. Il pourrait aussi mettre fin au traitement par CIBINQO. Il procédera au dépistage des infections suivantes avant et pendant le traitement par CIBINQO :

  - **Tuberculose :** Vous ne devez pas prendre CIBINQO si vous avez une tuberculose active. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de suivre un traitement préventif avant votre traitement par CIBINQO. Il vous en prescrira un si vous venez de recevoir un diagnostic de tuberculose latente ou si vous avez déjà eu une tuberculose latente qui n'a pas été traitée.

  - **Hépatite virale :** Si vous êtes atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C, dites-le à votre professionnel de la santé. Il vous fera passer un test de dépistage de ces infections avant le début du traitement par CIBINQO.

  Si vous avez n'importe quel symptôme d'une infection (y compris de zona, d'herpès ou de pneumonie) pendant le traitement par CIBINQO, consultez votre professionnel de la santé.

- **Cancer :** Si vous avez, ou avez déjà eu, un cancer, dites-le à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre CIBINQO. CIBINQO peut accroître le risque de certains cancers. Le risque pourrait être encore plus grand si vous fumez pendant que vous prenez CIBINQO. Il se pourrait que votre professionnel de la santé veuille examiner votre peau régulièrement pour détecter tout signe de cancer.

- **Formation de caillots de sang :** CIBINQO pourrait vous exposer à un plus grand risque de formation de caillots sanguins dans les veines de vos jambes ou de vos poumons. Votre professionnel de la santé évaluera votre risque de faire des caillots sanguins et vous dira si vous pouvez prendre CIBINQO sans crainte. Pendant votre traitement par CIBINQO, votre professionnel de la santé continuera d'évaluer votre risque de faire des caillots sanguins. Vous risquez davantage de faire des caillots sanguins si vous :

  - restez immobile longtemps;
  - subissez une opération majeure;
  - avez 65 ans ou plus;
  - avez déjà eu des caillots dans les veines de vos jambes ou de vos poumons;

- avez un trouble de la coagulation héréditaire;
- utilisez un traitement hormonal ou des contraceptifs oraux;
- fumez depuis longtemps ou avez fumé longtemps;
- avez certains types de cancer.

Cessez de prendre CIBINQO et consultez votre professionnel de la santé sans tarder si vous avez des symptômes dus à des caillots de sang dans les veines de vos jambes (**thrombose veineuse profonde**) ou de vos poumons (**embolie pulmonaire**) pendant que vous prenez CIBINQO.

- **Problèmes cardiaques, accident vasculaire cérébral (AVC) et décès :** CIBINQO peut faire augmenter le risque de crise cardiaque et d'AVC. Vous êtes plus susceptible d'en subir si vous avez 65 ans ou plus, si vous avez fumé longtemps ou fumez depuis longtemps ou si vous avez déjà eu des problèmes cardiaques. Discutez de ces facteurs de risque avec votre professionnel de la santé.

  Vous devez cesser de prendre CIBINQO et recevoir des soins médicaux sans tarder si tout symptôme de crise cardiaque apparaît pendant votre traitement par CIBINQO.

Pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesure à prendre** ».

Vaccinations

Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants ou atténués, ni pendant ni immédiatement avant votre traitement par CIBINQO. Vous devez avoir reçu tous les vaccins recommandés, y compris le vaccin contre le zona, avant d'entreprendre le traitement par CIBINQO. Si vous prévoyez recevoir un vaccin, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CIBINQO.

Grossesse

Avant de prendre CIBINQO, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être, ou encore si vous prévoyez le devenir. Vous devez éviter de tomber enceinte durant le traitement par CIBINQO et pendant au moins 1 mois après la fin du traitement, car CIBINQO peut faire du tort à l'enfant à naître. Employez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins 1 mois après la prise de la dernière dose de CIBINQO. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives efficaces. Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou si vous croyez l'être pendant le traitement par CIBINQO.

Allaitement

Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, dites-le à votre professionnel de la santé avant de prendre CIBINQO. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez CIBINQO, parce que le médicament pourrait passer dans votre lait et faire du tort à votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par CIBINQO.

Surveillance et examens de laboratoire

Votre professionnel de la santé fera analyser votre sang avant et pendant le traitement par CIBINQO. Vous ne devez pas prendre CIBINQO si vous n'avez pas assez de globules blancs ou de plaquettes dans le sang. Votre professionnel de la santé pourrait arrêter votre traitement pour de bon ou pendant un certain temps, selon les résultats de vos analyses sanguines. Il surveillera aussi la quantité de lipides dans votre sang pendant que vous prenez CIBINQO.

Conduite et utilisation de machines

CIBINQO peut causer des étourdissements, ce qui risque de nuire à la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. ÉVITEZ de conduire un véhicule automobile ou d'actionner des machines dangereuses tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à CIBINQO.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CIBINQO :

- Le fluconazole, utilisé dans le traitement d'infections causées par des champignons ou des levures.
- La fluvoxamine, utilisée dans le traitement de certains troubles psychiatriques.
- L'amiodarone, utilisée dans le traitement de troubles du rythme cardiaque.
- La fluoxétine, utilisée dans le traitement de certains troubles psychiatriques.
- Le miconazole, utilisé dans le traitement d'infections causées par des champignons ou des levures.
- La rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose et d'autres infections.
- Le probénécide, utilisé dans le traitement de la goutte et de problèmes aux reins.

Comment utiliser CIBINQO :

- Prenez CIBINQO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- En cas d'incertitude, consultez votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre CIBINQO avec ou sans nourriture. Cependant, en cas de nausées, le fait de prendre CIBINQO avec de la nourriture pourrait soulager les nausées.
- Prenez CIBINQO à peu près à la même heure chaque jour.
- Avalez le comprimé CIBINQO entier, avec de l'eau. Il ne faut pas l'écraser, le couper, ni le mâcher.
- CIBINQO peut être utilisé seul ou avec des traitements topiques de la dermatite atopique prescrits sur ordonnance. Les traitements topiques se présentent sous la forme de lotions, de crèmes ou d'onguents à appliquer sur la peau.
- Si vous avez des problèmes touchant les reins, consultez votre professionnel de la santé. Il faudra peut-être que votre dose soit réduite.
- Votre professionnel de la santé pourrait aussi réduire votre dose si vous prenez certains médicaments.

Dose habituelle :

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et adultes : La dose de départ recommandée est de 100 ou 200 mg une fois par jour. Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose qui convient à votre situation.

Après évaluation de votre état de santé et du risque d'effets secondaires, il se pourrait qu'il modifie votre dose.

Il est déconseillé de prendre plus de 200 mg par jour.

Chez les patients de plus de 65 ans, il faut utiliser une dose de 100 mg par jour au début du traitement.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop de CIBINQO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cela dit, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez jamais deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de CIBINQO :
Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez CIBINQO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de CIBINQO :

- acné
- feux sauvages (herpès buccal)
- étourdissements
- maux de tête
- nausées
- douleur au ventre
- vomissements
- infection urinaire
- infection du nez ou de la gorge, douleur au nez ou à la gorge, écoulement nasal ou congestion nasale
- fatigue
- plaies rouges ou ampoules, souvent près du nez et de la bouche

CIBINQO peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang avant et durant votre traitement par CIBINQO. Il déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Herpès (infection des parties génitales, des yeux ou de la peau causée par un virus de l'herpès) : picotement, douleur ou démangeaison dans la région génitale; petites bulles rouges ou plaies sur le pénis, sur le scrotum ou dans la région vaginale; rougeur, douleur ou enflure dans la région des yeux; vision trouble; larmoiement; picotement, douleur ou démangeaison dans la région génitale; petites bulles rouges ou plaies n'importe où sur la peau		√	
Infections : fièvre, frissons, douleurs musculaires, symptômes semblables à ceux de la grippe, toux, mal de gorge, diarrhée ou mal de ventre, fatigue		√	
PEU FRÉQUENT			
Formation de caillots sanguins • **Thrombose veineuse profonde** (caillot de sang dans une jambe) : enflure, douleur, jambe pouvant être chaude au toucher et rouge • **Embolie pulmonaire** (caillot de sang dans un poumon) : douleur à la poitrine qui peut s'intensifier quand la respiration est profonde, toux, crachats sanglants, essoufflement			√ √
Cancer, y compris le cancer de la peau : symptômes variables		√	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le			√

Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			
Lymphopénie (faible nombre de globules blancs) : risque accru d'infection		√	
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine provoquée par la respiration ou par la toux, confusion, toux s'accompagnant d'expectorations (crachats), fatigue, fièvre, transpiration et tremblements, frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement		√	
Zona (infection de la peau) : éruption douloureuse de bulles remplies de liquide sur une bande de peau, démangeaison ou picotement		√	
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : tendance à faire des bleus et à saigner		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez CIBINQO à la température ambiante, c'est-à-dire entre 15 et 30 °C.
- Conservez CIBINQO dans son emballage d'origine.
- Gardez CIBINQO hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CIBINQO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-463-6001.
- Pour en savoir plus sur le programme d'éducation sur CIBINQO (brochure des professionnels de la santé et carte à l'intention des patients), veuillez consulter le site Web de CIBINQO (www.cibinqo.ca).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Date d'approbation : 2026-02-10