RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film
Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film
Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di abrocitinib.

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 1,37 mg di lattosio monoidrato.

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di abrocitinib.

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 2,73 mg di lattosio monoidrato.

Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di abrocitinib.

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 5,46 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore rosa, lunga circa 11 mm e larga 5 mm, con impresso "PFE" su un lato e "ABR 50" sull'altro.

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda di colore rosa, di circa 9 mm di diametro, con impresso "PFE" su un lato e "ABR 100" sull'altro.

Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore rosa, lunga circa 18 mm e larga 8 mm, con impresso “PFE” su un lato e “ABR 200” sull’altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cibinqo è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni candidati alla terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 100 mg o 200 mg una volta al giorno in base alle caratteristiche del singolo paziente.

- Una dose iniziale di 100 mg una volta al giorno è raccomandata per i pazienti a più alto rischio di tromboembolia venosa (TEV), eventi cardiovascolari avversi maggiori (*Major adverse cardiovascular event*, MACE) e tumori maligni (vedere paragrafo 4.4). Se il paziente non risponde adeguatamente a 100 mg una volta al giorno, la dose può essere aumentata a 200 mg una volta al giorno.
- Una dose di 200 mg una volta al giorno potrebbe essere appropriata per i pazienti che non sono a più alto rischio di TEV, MACE e tumori maligni con elevato carico di malattia o per i pazienti con una risposta inadeguata a 100 mg una volta al giorno. Dopo aver raggiunto il controllo della malattia, la dose deve essere ridotta a 100 mg una volta al giorno. Se il controllo della malattia non viene mantenuto dopo la riduzione della dose, può essere preso in considerazione il ritorno a 200 mg una volta al giorno. Negli adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso compreso tra 25 kg e < 59 kg, si raccomanda una dose iniziale di 100 mg una volta al giorno. Se il paziente non risponde adeguatamente a 100 mg una volta al giorno, la dose può essere aumentata a 200 mg una volta al giorno. Negli adolescenti che pesano almeno 59 kg, potrebbe essere appropriata una dose iniziale di 100 mg o 200 mg una volta al giorno.

Per il mantenimento deve essere considerata la dose efficace più bassa.

L’interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane.

Cibinqo può essere utilizzato con o senza terapie topiche medicate per la dermatite atopica.

Monitoraggio in laboratorio

Tabella 1. Misure del laboratorio e guida al monitoraggio

Misure del laboratorio	Guida al monitoraggio	Azione
Emocromo completo tra cui conta piastrinica, conta linfocitaria assoluta (ALC), conta assoluta dei neutrofili (ANC) ed emoglobina (Hb)	Prima dell'inizio del trattamento, 4 settimane dopo l'inizio e successivamente secondo la normale gestione dei pazienti.	Piastrine: il trattamento deve essere interrotto se la conta piastrinica è $< 50 \times 10^3/mm^3$.
		ALC: il trattamento deve essere interrotto in caso di ALC $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ e può essere ripreso quando torna al di sopra di questo valore. Il trattamento deve essere interrotto se confermata.
		ANC: il trattamento deve essere interrotto in caso di ANC $< 1 \times 10^3/mm^3$ e può essere ripreso quando torna al di sopra di questo valore.
		Hb: il trattamento deve essere interrotto in caso di Hb < 8 g/dL e può essere ripreso quando torna al di sopra di questo valore.
Parametri lipidici	Prima dell'inizio del trattamento, 4 settimane dopo l'inizio e successivamente in base al rischio del paziente di malattie cardiovascolari e alle linee guida cliniche relative all'iperlipidemia.	I pazienti devono essere monitorati secondo le linee guida cliniche relative all'iperlipidemia.

Inizio del trattamento
Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con conta piastrinica $< 150 \times 10^3/mm^3$, conta linfocitaria assoluta (ALC) $< 0,5 \times 10^3/mm^3$, conta assoluta dei neutrofili (*Absolute neutrophil count*, ANC) $< 1,2 \times 10^3/mm^3$ o con un valore di emoglobina < 10 g/dLl (vedere paragrafo 4.4).

Sospensione della dose
Se un paziente sviluppa un'infezione severa, una sepsi o un'infezione opportunistica, si deve prendere in considerazione la sospensione della dose fino a quando l'infezione non è sotto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Può essere necessaria la sospensione della somministrazione per la gestione delle anomalie di laboratorio come descritto nella Tabella 1.

Dosi dimenticate
Se si dimentica una dose, i pazienti devono essere avvisati di assumere la dose il prima possibile, a meno che non manchino meno di 12 ore alla dose successiva, nel qual caso il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa alla regolare ora prevista.

Interazioni
Nei pazienti che ricevono sostanze con doppia azione di inibitori forti del CYP2C19 e inibitori moderati del CYP2C9, o solamente inibitori forti del CYP2C19 (ad es. fluvoxamina, fluconazolo, fluoxetina e ticlopidina), la dose raccomandata deve essere dimezzata a 100 mg o 50 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento non è raccomandato in concomitanza con induttori moderati o forti degli enzimi CYP2C19/CYP2C9 (ad es. rifampicina, apalutamide, efavirenz, enzalutamide, fenitoina) (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti che assumono agenti riducenti l'acidità (ad es. antiacidi, inibitori della pompa protonica e antagonisti del recettore H2), si deve prendere in considerazione la dose di 200 mg di abrocitinib una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, ovvero velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) compresa tra 60 e < 90 mL/min.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR compresa tra 30 e < 60 mL/min), la dose raccomandata di abrocitinib deve essere dimezzata a 100 mg o 50 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min), la dose iniziale raccomandata è di 50 mg una volta al giorno. La dose massima giornaliera è di 100 mg (vedere paragrafo 5.2).

Abrocitinib non è stato studiato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in terapia di sostituzione renale.

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B). Abrocitinib è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Anziani
Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è di 100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Cibinqo nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere assunto per via orale una volta al giorno indipendentemente dai pasti circa alla stessa ora ogni giorno.

Nei pazienti che manifestano nausea, l'assunzione di compresse con il cibo può ridurre il senso di nausea.

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere divise, frantumate o masticate poiché questi metodi non sono stati studiati nelle sperimentazioni cliniche.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni sistemiche attive gravi, tra cui la tubercolosi (TBC) (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Abrocitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti: - di età pari o superiore a 65 anni; - con storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (fumatori o coloro che in passato hanno fumato per lungo tempo); - con fattori di rischio per tumori maligni (ad es. tumore maligno attuale o storia clinica di tumore maligno).

Infezioni/infezioni severe

Nei pazienti trattati con abrocitinib sono state riportate infezioni severe. Le infezioni severe più frequenti negli studi clinici sono state herpes simplex, herpes zoster e polmonite (vedere paragrafo 4.8).

Poiché in generale vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani e nelle popolazioni diabetiche, si raccomanda cautela nel trattamento di anziani e pazienti diabetici. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, abrocitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con un'infezione sistemica severa attiva (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare la terapia con abrocitinib, devono essere considerati rischi e benefici del trattamento per i pazienti:

- con infezione cronica o ricorrente
- che sono stati esposti a TBC
- con un'anamnesi di infezione severa o opportunistica
- che hanno risieduto o viaggiato in aree di tubercolosi endemica o micosi endemiche oppure
- con condizioni di base che possono renderli più vulnerabili a contrarre un'infezione.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento con abrocitinib. Un paziente che sviluppa una nuova infezione nel corso del trattamento deve essere sottoposto a test diagnostici tempestivi e completi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica. Il paziente deve essere attentamente monitorato e, qualora non dovesse rispondere alla terapia standard, la terapia deve essere temporaneamente interrotta.

Tubercolosi
Negli studi clinici con abrocitinib è stata osservata la tubercolosi. Prima di iniziare il trattamento i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi e deve essere considerato lo screening annuale per quei pazienti in zone altamente endemiche per la tubercolosi. Abrocitinib non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con una nuova diagnosi di tubercolosi latente o precedente tubercolosi latente non trattata, la terapia preventiva per la tubercolosi latente deve essere iniziata prima dell'inizio del trattamento.

Riattivazione virale
Negli studi clinici è stata riportata riattivazione virale, tra cui la riattivazione del virus dell'herpes (ad es. herpes zoster, herpes simplex) (vedere paragrafo 4.8). Il tasso di infezioni da herpes zoster era più alto nei pazienti che erano trattati con 200 mg, di età pari o superiore a 65 anni, con un'anamnesi di herpes zoster, un'ALC confermata $< 1 \times 10^3/mm^3$ prima dell'evento e nei pazienti con dermatite atopica severa al basale (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa l'herpes zoster, deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito secondo le linee guida cliniche prima e nel corso della terapia. I pazienti con sintomi di infezione attiva da epatite B o epatite C (PCR positiva per

l'epatite C) sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 5.2). I pazienti negativi all'antigene di superficie dell'epatite B, positivi all'anticorpo core dell'epatite B e positivi agli anticorpi di superficie dell'epatite B sono stati sottoposti a test per il DNA del virus dell'epatite B (HBV). Sono stati esclusi i pazienti con DNA dell'HBV al di sopra del limite inferiore di quantificazione (LLQ). I pazienti con DNA dell'HBV negativo o inferiore a LLQ potevano iniziare il trattamento; tali pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio del DNA dell'HBV. Se il DNA dell'HBV è rilevato, è necessario consultare un epatologo.

Vaccinazione

Non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione nei pazienti trattati con abrocitinib. L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante o immediatamente prima del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, si raccomanda che i pazienti abbiano effettuato tutte le vaccinazioni, tra cui quelle profilattiche contro l'herpes zoster, in accordo con le attuali linee guida concernenti l'immunizzazione.

Tromboembolia venosa (TEV)

Sono stati riportati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti in trattamento con abrocitinib (vedere paragrafo 4.8).

In un ampio studio randomizzato, con controllo attivo su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con tofacitinib è stato osservato un tasso più elevato di TEV dose-dipendente, incluse la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), rispetto agli inibitori del TNF.

Un tasso più elevato di TEV è stato osservato con abrocitinib 200 mg rispetto ad abrocitinib 100 mg.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari o per tumori maligni (vedere anche paragrafo 4.4 "Eventi avversi cardiovascolari maggiori (*Major adverse cardiovascular event*, MACE)" e "Tumori maligni"), abrocitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Nei pazienti con fattori di rischio perTEV diversi da fattori di rischio cardiovascolari o per tumori maligni, abrocitinib deve essere usato con cautela. Fattori di rischio per TEV diversi dai fattori di rischio cardiovascolari o per tumori maligni includono precedente TEV, pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore, immobilizzazione, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, disturbo ereditario della coagulazione.

Durante il trattamento con abrocitinib, i pazienti devono essere sottoposti periodicamente a nuova valutazione per determinare eventuali variazioni del rischio di TEV.
Valutare tempestivamente i pazienti con segni e sintomi di TEV e interrompere la somministrazione di abrocitinib nei pazienti con sospetta TEV, indipendentemente dalla dose.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (*Major adverse cardiovascular event*, MACE)

Casi di MACE sono stati osservati in pazienti che assumevano abrocitinib.

In un ampio studio randomizzato, con controllo attivo su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con tofacitinib è stato osservato un tasso più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (*Major adverse cardiovascular event*, MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) non fatale e ictus non fatale, rispetto agli inibitori del TNF.

Pertanto, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o coloro che in passato hanno fumato per lungo tempoe nei pazienti con storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o

altri fattori di rischio cardiovascolare, abrocitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Tumore maligno (escluso il tumore cutaneo non-melanoma [NMSC])

Linfoma e altri tumori maligni sono stati segnalati in pazienti che assumevano inibitori delle JAK, incluso abrocitinib.

In un ampio studio randomizzato, con controllo attivo su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con tofacitinib è stato osservato un tasso di tumori maligni più elevato, in particolare cancro del polmone, linfoma e tumore cutaneo non melanoma (NMSC), rispetto agli inibitori del TNF.

Con abrocitinib 200 mg rispetto ad abrocitinib 100 mg è stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni (escluso il tumore cutaneo non melanoma, NMSC).

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, in quelli che sono fumatori o coloro che in passato hanno fumato per lungo tempo o che presentano altri fattori di rischio per tumori maligni (ad es. tumore maligno attualmente presente o con storia di tumore maligno), abrocitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Tumore cutaneo non melanoma (NMSC)

Nei pazienti trattati con abrocitinib sono stati riportati NMSC. Si raccomanda un esame periodico della pelle per tutti i pazienti, in particolare in coloro che presentano un rischio aumentato di tumore cutaneo.

Anomalie ematologiche

Sono state osservate ALC confermata $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ e conta piastrinica $< 50 \times 10^3/mm^3$ in meno dello 0,5% dei pazienti partecipanti agli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con abrocitinib non deve essere iniziato in pazienti con conta piastrinica $< 150 \times 10^3/mm^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/mm^3$, ANC $< 1,2 \times 10^3/mm^3$ o con un valore di emoglobina < 10 g/dL (vedere sezione 4.2). L'emocromo completo deve essere monitorato 4 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente secondo la normale gestione dei pazienti (vedere Tabella 1).

Lipidi

Sono stati riportati aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici nel sangue nei pazienti trattati con abrocitinib rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). I parametri lipidici devono essere valutati circa 4 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente in base al rischio di malattie cardiovascolari del paziente (vedere Tabella 1). L'effetto di questi aumenti dei parametri lipidici sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato determinato. I pazienti con parametri lipidici anomali devono essere ulteriormente monitorati e gestiti secondo le linee guida cliniche, per via dei rischi cardiovascolari noti associati all'iperlipidemia.

Anziani

Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti anziani era simile a quello della popolazione adulta con le seguenti eccezioni: una percentuale maggiore di pazienti di età pari o superiore a 65 anni si è ritirata dagli studi clinici ed era maggiormente a rischio di manifestare reazioni avverse severe rispetto ai pazienti più giovani; i pazienti di età pari o superiore a 65 anni avevano maggiori probabilità di sviluppare bassi valori della conta piastrinica e ALC; il tasso di incidenza dell'herpes zoster nei

pazienti di età pari o superiore a 65 anni era superiore a quello dei pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.8). In pazienti di età superiore a 75 anni sono disponibili dati limitati.

Uso in pazienti di età pari o superiore a 65 anni
Considerato l'aumento del rischio di MACE, tumori maligni, infezioni severe e mortalità per tutte le cause nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, come osservato in un ampio studio randomizzato su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK), abrocitinib deve essere utilizzato in questi pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Condizioni immunosoppressive o medicinali

I pazienti con disturbi da immunodeficienza o aventi un parente di primo grado con un'immunodeficienza ereditaria sono stati esclusi dagli studi clinici e non sono disponibili informazioni su questi pazienti.

L'associazione con immunomodulatori biologici, potenti immunosoppressori come la ciclosporina o altri inibitori della Janus chinasi (JAK) non è stata studiata. Il loro uso concomitante con abrocitinib non è raccomandato in quanto non è possibile escludere un rischio di immunosoppressione additiva.

Eccipienti

Lattosio monoidrato
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale capacità di altri medicinali di influire sulla farmacocinetica di abrocitinib

Abrocitinib è metabolizzato principalmente dagli enzimi CYP2C19 e CYP2C9 e, in misura minore, dagli enzimi CYP3A4 e CYP2B6, e i suoi metaboliti attivi sono escreti per via renale e sono substrati del trasportatore di anioni organici 3 (OAT3). Pertanto, le esposizioni ad abrocitinib e/o ai suoi metaboliti attivi possono essere influenzate da medicinali che inibiscono o inducono questi enzimi e trasportatori. Gli aggiustamenti della dose, se appropriati, sono descritti nel paragrafo 4.2.

Somministrazione concomitante con inibitori di CYP2C19/CYP2C9

Nei casi in cui abrocitinib 100 mg è stato somministrato in concomitanza con fluvoxamina (un forte inibitore del CYP2C19 e moderato inibitore del CYP3A) o fluconazolo (un forte inibitore del CYP2C19 e moderato inibitore del CYP2C9 e del CYP3A), l'entità dell'esposizione alla frazione attiva di abrocitinib (vedere paragrafo 5.2) è aumentata del 91% e 155%, rispettivamente, rispetto alla somministrazione in monoterapia (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con induttori di CYP2C19/CYP2C9

La somministrazione di abrocitinib 200 mg dopo dosi multiple di rifampicina, un forte induttore degli enzimi CYP, ha determinato una riduzione dell'esposizione alla frazione attiva di abrocitinib del 56% circa (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con inibitori di OAT3

Nei casi in cui abrocitinib 200 mg è stato somministrato in concomitanza con probenecid, un inibitore di OAT3, le esposizioni alla frazione attiva di abrocitinib sono aumentate del 66% circa. Questo non è clinicamente significativo, pertanto non è necessario un aggiustamento della dose.

Somministrazione concomitante con prodotti che aumentano il pH gastrico

Nei casi in cui abrocitinib 200 mg è stato somministrato in concomitanza con famotidina 40 mg, un antagonista del recettore H2, le esposizioni alla frazione attiva di abrocitinib sono diminuite del 35%. L'effetto dell'aumento del pH gastrico con antiacidi o inibitori della pompa protonica (omeprazolo) sulla farmacocinetica di abrocitinib non è stato studiato e può ridurre l'assorbimento di abrocitinib in modo simile a quanto osservato con la famotidina. La dose giornaliera più elevata di 200 mg deve essere presa in considerazione per i pazienti trattati in concomitanza con medicinali che aumentano il pH gastrico, poiché possono ridurre l'efficacia di abrocitinib.

Potenziale capacità di abrocitinib di influire sulla farmacocinetica di altri medicinali

Negli studi di interazione con contraccettivi orali (ad es. etinilestradiolo/levonorgestrel) non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di abrocitinib.

In vitro, abrocitinib è un inibitore della glicoproteina P (P-gp). La somministrazione concomitante di dabigatran etexilato (un substrato della P-gp) con una singola dose di abrocitinib 200 mg ha aumentato l'AUC_{inf} e la C_{max} di dabigatran del 53% e 40% circa, rispettivamente, rispetto alla somministrazione in monoterapia. Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di abrocitinib con dabigatran. L'effetto di abrocitinib sulla farmacocinetica di altri substrati della P-gp non è stato valutato. Si deve prestare attenzione poiché i livelli dei substrati della P-gp con un ristretto indice terapeutico, come la digossina, possono aumentare.

In vitro, abrocitinib è un inibitore dell'enzima CYP2C19. La somministrazione concomitante di abrocitinib 200 mg una volta al giorno con una singola dose di omeprazolo 10 mg ha aumentato l'AUC_{inf} e la C_{max} di omeprazolo del 189% e 134% circa, rispettivamente, a indicare che abrocitinib è un moderato inibitore dell'enzima CYP2C19. Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di abrocitinib con medicinali con un ristretto indice terapeutico che vengono metabolizzati principalmente dall'enzima CYP2C19 (ad es. S-mefenitoina e clopidogrel). Può essere necessario un aggiustamento della dose per altri medicinali metabolizzati principalmente dall'enzima CYP2C19 in accordo con le rispettive informazioni sul medicinale (ad es. citalopram, clobazam, escitalopram e selumetinib).

La somministrazione concomitante di abrocitinib 200 mg una volta al giorno con una singola dose di caffeina 100 mg ha aumentato l'AUC_{inf} della caffeina del 40% senza effetti sulla C_{max}, suggerendo che abrocitinib è un lieve inibitore dell'enzima CYP1A2. Non è possibile raccomandare alcun aggiustamento generale della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne con potenziale riproduttivo devono essere informate della necessità di usare un metodo contraccettivo efficace nel corso del trattamento e per 1 mese dopo la dose finale di Cibinqo. È opportuno incoraggiare le donne con potenziale riproduttivo a pianificare e prevenire la gravidanza.

Gravidanza

I dati sull'uso di abrocitinib nelle donne in gravidanza non sono disponibili o lo sono in numero limitato. Studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. È stato dimostrato che abrocitinib causa mortalità embriofetale in ratti e conigli gravidi, variazioni scheletriche nei feti di

ratti e conigli gravidi e influisce sul parto e sullo sviluppo peri/postnatale nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Cibinqo è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non vi sono dati sulla presenza di abrocitinib nel latte umano, sugli effetti sul neonato allattato al seno o sugli effetti sulla produzione di latte. Abrocitinib è stato secreto nel latte di ratti in allattamento. Non è possibile escludere un rischio per neonati/lattanti, pertanto Cibinqo è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Sulla base dei risultati nei ratti, la somministrazione orale di Cibinqo può determinare una temporanea riduzione della fertilità nelle pazienti con potenziale riproduttivo. Gli effetti sulla fertilità del ratto femmina sono risultati reversibili 1 mese dopo l'interruzione della somministrazione orale di abrocitinib (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cibinqo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nausea (15,1%), cefalea (7,9%), acne (4,8%), herpes simplex (4,2%), creatinfosfochinasi ematica aumentata (3,8%), vomito (3,5%), capogiro (3,4%) e dolore addominale superiore (2,2%). Le reazioni avverse severe più frequenti sono le infezioni (0,3%) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

3 848 pazienti in totale sono stati trattati con abrocitinib negli studi clinici sulla dermatite atopica. Tra questi, 3 050 pazienti (che rappresentano 5 166 anni-paziente di esposizione) sono stati integrati per l'analisi della sicurezza. L'analisi della sicurezza integrata ha incluso 1 997 pazienti che ricevevano una dose costante di abrocitinib 200 mg e 1 053 pazienti che ricevevano una dose costante di 100 mg. Per 2 013 pazienti l'esposizione è stata di almeno 48 settimane. Sono stati integrati cinque studi controllati con placebo (703 pazienti trattati con 100 mg una volta al giorno, 684 pazienti trattati con 200 mg una volta al giorno e 438 pazienti trattati con placebo) per valutare la sicurezza di abrocitinib rispetto al placebo per un massimo di 16 settimane.

Nella Tabella 2 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici sulla dermatite atopica presentati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, mediante le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Herpes simplex[a] Herpes zoster[b]	Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia Linfopenia Neutropenia[c]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia[d]
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro	
Patologie vascolari			Tromboembolia venosa[e]
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Dolore addominale superiore	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi aumentata > 5 × ULN[f]	

a. L'herpes simplex comprende l'herpes orale, l'herpes simplex oftalmico, l'herpes genitale e la dermatite erpetica.
b. L'herpes zoster include l'herpes zoster oftalmico.
c. La neutropenia comprende diminuzione della conta dei neutrofili e granulocitopenia.
d. L'iperlipidemia comprende dislipidemia e ipercolesterolemia.
e. La tromboembolia venosa comprende l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda.
f. Sono incluse le alterazioni rilevate nel corso del monitoraggio in laboratorio (consultare il testo sottostante).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Infezioni
Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, sono state riportate infezioni nel 27,4% dei pazienti trattati con placebo e nel 34,9% e 34,8% dei pazienti trattati con abrocitinib 100 mg e 200 mg, rispettivamente. La maggior parte delle infezioni era di grado lieve o moderato. La percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse correlate a infezione nei gruppi trattati con 200 mg e 100 mg rispetto al placebo è stata: herpes simplex (4,2% e 2,8% rispetto a 1,4%), herpes zoster (1,2% e 0,6% rispetto a 0%), polmonite (0,1% e 0,1% rispetto a 0%). L'herpes simplex era più frequente nei pazienti con un'anamnesi di herpes simplex o eczema erpetico. La maggior parte degli eventi di herpes zoster interessava un singolo dermatomero ed era non severa. La maggior parte delle infezioni opportunistiche erano casi di herpes zoster, (0,70 per 100 anni-paziente nel gruppo di abrocitinib 100 mg e 0,96 per 100 anni-paziente nel gruppo di abrocitinib 200 mg), la maggior parte delle quali erano infezioni cutanee multidermatomeriche non severe. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, compreso lo studio di estensione a lungo termine, il tasso di incidenza di herpes zoster nei pazienti trattati con abrocitinib 200 mg (4,36 per 100 anni-paziente) era superiore a quello dei pazienti trattati con 100 mg (2,61 per 100 anni-paziente). I tassi di incidenza dell'herpes zoster erano superiori anche per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (HR 1,76), i pazienti con un'anamnesi di herpes zoster (HR 3,41), i pazienti con dermatite atopica severa al basale (HR 1,17) e un'ALC confermata $< 1{,}0 \times 10^3/mm^3$ prima dell'evento di herpes zoster (HR 2,18) (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, il tasso di infezioni severe era pari a 1,81 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con placebo, 3,32 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con 100 mg e 1,12 per 100 anni-paziente in pazienti trattati con 200 mg. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, includendo lo studio di estensione a lungo termine, il tasso di infezioni severe era pari a 2,20 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con 100 mg e 2,48 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con 200 mg. Le infezioni severe più comunemente riportate sono state herpes simplex, herpes zoster e polmonite (vedere paragrafo 4.4).

Tromboembolia venosa
Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg includendo lo studio di estensione a lungo termine, il tasso di EP era pari a 0,21 per 100 anni-paziente per 200 mg e a 0,05 per 100 anni-paziente per 100 mg. Il tasso di TVP era pari a 0,06 per 100 anni-paziente nel gruppo trattato con 200 mg e a 0,05 per 100 anni-paziente nel gruppo trattato con 100 mg (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia
Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 16 settimane, il trattamento è stato associato a una diminuzione della conta piastrinica correlata alla dose. Gli effetti massimi sulle piastrine sono stati osservati entro 4 settimane, dopo di che la conta piastrinica è tornata al basale nonostante la prosecuzione della terapia. Conte piastriniche confermate di $< 50 \times 10^3/mm^3$ sono state riportate nello 0,1% dei pazienti esposti a 200 mg e in 0 pazienti trattati con 100 mg o placebo. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, includendo lo studio di estensione a lungo termine, il tasso delle conte piastriniche confermate di $< 50 \times 10^3/mm^3$ era pari a 0,15 per 100 anni-paziente per 200 mg e a 0 per 100 anni- paziente per 100 mg, la maggior parte verificatesi alla settimana 4. I pazienti di età pari o superiore a 65 avevano un tasso più elevato delle conte piastriniche $< 75 \times 10^3/mm^3$ (vedere paragrafo 4.4).

Linfopenia
Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, si è verificata una ALC confermata $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ nello 0,3% dei pazienti trattati con 200 mg e nello 0% dei pazienti trattati con 100 mg o placebo. Entrambi i casi si sono verificati nelle prime 4 settimane di esposizione. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg,, includendo l'estensione a lungo termine, il tasso della ALC confermata $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ era pari a 0,34 per 100 anni-paziente per 200 mg e a 0,05 per 100 anni-paziente per 100 mg, tassi più alti sono stati osservati nei pazienti , di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia
Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici con regimi di dosaggio costanti di abrocitinib 100 mg o 200 mg, compreso lo studio di estensione a lungo termine, il tasso di incidenza di ANC confermato $< 1 \times 10^3/mm^3$ era pari a 0,03 per 100 anni-paziente per 200 mg e a 0 per 100 anni-paziente per 100 mg.

Aumento dei livelli lipidici
Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, si è verificato un aumento correlato alla dose del colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL-c), del colesterolo totale e del colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (HDL-c) rispetto al placebo alla settimana 4, rimasto elevato fino alla visita finale nel periodo di trattamento. Non vi è stata alcuna variazione significativa nel rapporto LDL/HDL nei pazienti trattati con abrocitinib rispetto ai pazienti trattati con placebo. Eventi correlati all'iperlipidemia si sono verificati nello 0,4% dei pazienti esposti ad abrocitinib 100 mg, nello 0,6% dei pazienti esposti a 200 mg e nello 0% dei pazienti esposti al placebo (vedere paragrafo 4.4).

Innalzamenti della creatinfosfochinasi (CPK)
Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, si sono verificati aumenti significativi dei valori di CPK ($> 5 \times$ ULN) nell'1,8% dei pazienti trattati con placebo, nell'1,8% dei pazienti trattati con 100 mg e nel 3,8% dei pazienti trattati con 200 mg di abrocitinib, rispettivamente. La maggior parte degli innalzamenti è stata transitoria e nessuno ha portato all'interruzione del trattamento.

Nausea
Negli studi controllati con placebo, fino a 16 settimane, la nausea è stata riportata nell'1,8% dei pazienti trattati con placebo e nel 6,3% e nel 15,1% dei pazienti trattati rispettivamente con 100 mg e 200 mg. L'interruzione per via della nausea si è verificata nello 0,4% dei pazienti trattati con abrocitinib. Tra i pazienti con nausea, il 63,5% dei pazienti ha manifestato insorgenza di nausea nella prima settimana di terapia. La durata mediana della nausea è stata di 15 giorni. La maggior parte dei casi è risultata di gravità da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

Un totale di 635 pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni) sono stati trattati con abrocitinib negli studi sulla dermatite atopica, rappresentando 1 326,1 anni-paziente di esposizione. Il profilo di sicurezza osservato negli adolescenti negli studi clinici sulla dermatite atopica era simile a quello della popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Cibinqo è stato somministrato negli studi clinici fino a una singola dose orale di 800 mg e 400 mg al giorno per 28 giorni. Le reazioni avverse sono state paragonabili a quelle osservate a dosi inferiori; inoltre, non sono state identificate tossicità specifiche. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con questo medicinale.

I dati farmacocinetici fino a una singola dose orale di 800 mg inclusa in volontari adulti sani indicano che si prevede che oltre il 90% della dose somministrata venga eliminata entro 48 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati dermatologici, agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi; codice ATC: D11AH08

Meccanismo d'azione

Abrocitinib è un inibitore della Janus chinasi (JAK)1. Le JAK sono enzimi intracellulari che trasmettono segnali derivanti da interazioni delle citochine o del recettore del fattore di crescita sulla membrana cellulare per influenzare i processi cellulari di ematopoiesi e la funzione delle cellule immunitarie. Le JAK fosforilano e attivano trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (STAT) che modulano l'attività intracellulare, tra cui l'espressione genica. L'inibizione di JAK1 modula le vie di segnalazione prevenendo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT.

Nei test biochimici, abrocitinib ha selettività per JAK1 rispetto alle altre 3 isoforme JAK, ossia JAK2 (28 volte), JAK3 (> 340 volte) e tirosin chinasi 2 (TYK2, 43 volte). In ambienti cellulari, inibisce in via preferenziale la fosforilazione degli STAT indotta da citochine che segnalano mediante coppie che coinvolgono JAK1, senza inibire la segnalazione mediante coppie JAK2/JAK2 o JAK2/TYK2. La rilevanza dell'inibizione enzimatica selettiva di enzimi JAK specifici per l'effetto clinico non è attualmente nota.

Effetti farmacodinamici

Biomarcatori clinici
Il trattamento con abrocitinib è stato associato a una riduzione dose-dipendente dei biomarcatori sierici dell'infiammazione nella dermatite atopica (interleuchina-31 [IL-31], interleuchina-22 [IL-22,] conta degli eosinofili e chemochina regolata dal timo e dall'attivazione [TARC]), segnalazione di JAK1

(conta delle cellule natural killer [NK] e proteina 10 indotta dall'interferone gamma [IP-10]) o entrambi (proteina C-reattiva ad alta sensibilità [hsCRP]). Queste alterazioni sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

La conta linfocitaria assoluta media è aumentata entro 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con abrocitinib ed è tornata al valore basale entro il 9° mese di trattamento. La maggior parte dei pazienti ha mantenuto una ALC entro l'intervallo di riferimento. Il trattamento con abrocitinib è stato associato a un aumento dose-correlato della conta dei linfociti B e a una diminuzione dose-correlata della conta delle cellule NK. Il significato clinico di questi cambiamenti nella conta dei linfociti B e delle cellule NK è sconosciuto.

Elettrofisiologia cardiaca
L'effetto di abrocitinib sull'intervallo QTc è stato esaminato in soggetti che hanno ricevuto una singola dose superiore a quella terapeutica di abrocitinib 600 mg in uno studio approfondito sull'intervallo QT con controllo placebo e positivo. È stato osservato un effetto di prolungamento del QTc concentrazione-dipendente di abrocitinib; la media (intervallo di confidenza al 90%) per l'aumento dell'intervallo QTc era di 6,0 (4,52; 7,49) msec, a indicare l'assenza di un effetto clinicamente rilevante di abrocitinib sull'intervallo QTc alla dose testata.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in monoterapia e in associazione con terapie topiche medicate di base per 12-16 settimane sono state valutate in 1616 pazienti in 3 studi cardine di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (MONO-1, MONO-2 e COMPARE). Inoltre, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in monoterapia per 52 settimane (con l'opzione del trattamento di salvataggio nei pazienti che manifestano riacutizzazione) in 1233 pazienti in uno studio di fase 3 di induzione, sospensione randomizzata, in doppio cieco, controllato con placebo (REGIMEN). I pazienti in questi 4 studi erano di età pari o superiore a 12 anni con dermatite atopica da moderata a severa come definita dal punteggio IGA (Investigator's Global Assessment, valutazione generale dello sperimentatore) ≥ 3, punteggio EASI (Eczema Area and Severity Index, indice di estensione e gravità dell'eczema) ≥ 16, coinvolgimento BSA ≥ 10 % e PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale, scala numerica di valutazione del picco di prurito) ≥ 4 al basale prima della randomizzazione. I pazienti con precedente risposta inadeguata o per i quali i trattamenti topici erano sconsigliabili dal punto di vista medico o che avevano ricevuto terapie sistemiche sono stati considerati idonei per essere inclusi. Tutti i pazienti che avevano completato gli studi originari sono stati considerati idonei per l'arruolamento nello studio di estensione a lungo termine EXTEND.

Caratteristiche al basale
Negli studi controllati con placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) e nello studio di induzione in aperto con ritiro randomizzato (REGIMEN), in tutti i gruppi di trattamento dal 41,4% al 51,1% era costituito da pazienti di sesso femminile, dal 59,3% al 77,8% da pazienti caucasici, dal 15,0% al 33,0% da pazienti asiatici e dal 4,1% all'8,3% da pazienti neri; l'età media era compresa tra 32,1 e 37,7 anni. In questi studi è stato arruolato un totale di 134 pazienti di età pari o superiore a 65 anni. In questi studi, dal 32,2% al 40,8% aveva un IGA basale pari a 4 (dermatite atopica severa) e dal 41,4% al 59,5% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento sistemico per la dermatite atopica. Il punteggio EASI medio al basale variava tra 28,5 e 30,9, il PP-NRS al basale variava tra 7,0 e 7,3 e il DLQI (Dermatology Life Quality Index, indice dermatologico della qualità della vita) al basale variava tra 14,4 e 16,0.

Risposta clinica

Studi di 12 settimane in monoterapia (MONO-1, MONO-2) e con terapia di associazione di 16 settimane (COMPARE)

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto entrambi gli endpoint primari IGA 0 o 1 e/o EASI-75 con abrocitinib 100 mg o 200 mg una volta al giorno rispetto al placebo alla Settimana 12 o alla Settimana 16 (vedere Tabella 3 e Tabella 4).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto almeno un miglioramento corrispondente a 4 punti PP-NRS con abrocitinib 100 mg o 200 mg una volta al giorno rispetto al placebo. Questo miglioramento è stato osservato già alla Settimana 2 con persistenza fino alla Settimana 12 (Figura 1).

Nello studio COMPARE, è stata dimostrata la superiorità di abrocitinib 200 mg rispetto a dupilumab alla Settimana 2 per la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento di almeno 4 punti PP-NRS con risposte al prurito significativamente più elevate osservate già al Giorno 4 dopo la prima dose.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (ad es. peso, età, sesso, etnia e precedente trattamento immunosoppressore sistemico) in MONO-1, MONO-2 e COMPARE sono stati coerenti con i risultati nell'intera popolazione dello studio.

Tabella 3. Risultati di efficacia di abrocitinib in monoterapia alla Settimana 12

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

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; EASI=Eczema Area and Severity Index (indice di estensione e gravità dell'eczema); IGA=Investigator Global Assessment (valutazione generale dello sperimentatore); N=numero di pazienti randomizzati; PBO=placebo; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno.

a. I pazienti con risposta IGA erano pazienti con punteggio IGA "clear" (0) o "almost clear" (1) (su una scala da 0 a 5 punti) e una riduzione rispetto al basale di ≥ 2 punti.
b. I pazienti con risposta EASI-75 erano pazienti con un miglioramento ≥ 75% dell'EASI rispetto al basale.
c. I pazienti con risposta PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.
d. Abrocitinib usato in monoterapia.
e. Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.

Tabella 4. Risultati di efficacia di abrocitinib in associazione con terapia topica alla Settimana 12 e alla Settimana 16

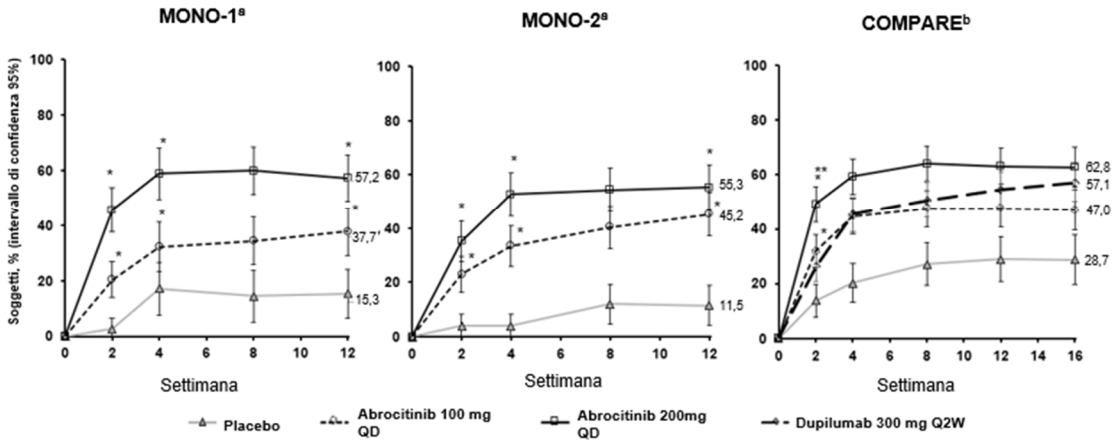
	COMPARE[d]							
	Settimana 12				Settimana 16			
	Abrocitinib + topici		PBO + topici N=131	DUP + topici N=243	Abrocitinib + topici		PBO + topici N=131	DUP + topici N=243
	200 mg QD N=226	100 mg QD N=238			200 mg QD N=226	100 mg QD N=238		
	Pazienti con risposta in % (IC al 95%)							
IGA 0 o 1[a]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

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; DUP=Dupilumab; EASI=Eczema Area and Severity Index (indice di estensione e gravità dell'eczema); IGA=Investigator Global Assessment (valutazione generale dello sperimentatore); N=numero di pazienti randomizzati; PBO=placebo; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno.

a. I pazienti con risposta IGA erano pazienti con punteggio IGA "clear" (0) o "almost clear" (1) (su una scala da 0 a 5 punti) e una riduzione rispetto al basale di ≥ 2 punti.
b. I pazienti con risposta EASI-75 erano pazienti con un miglioramento ≥ 75% dell'EASI rispetto al basale.
c. I pazienti con risposta PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.
d. Abrocitinib usato in associazione con terapia topica.
e. Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto PP-NRS4 nel tempo negli studi MONO-1, MONO-2 e COMPARE è illustrata nella Figura 1.

Figura 1. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto PP-NRS4 nel tempo in MONO-1, MONO-2 e COMPARE



Abbreviazioni: PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno; Q2W=ogni 2 settimane.

I pazienti con risposta PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.

a. Abrocitinib usato in monoterapia.
b. Abrocitinib usato in associazione con terapia topica medicata.
* Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.
** Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto a dupilumab.

Risultati relativi alla salute

In entrambi gli studi in monoterapia (MONO-1 e MONO-2) e nello studio con terapia di associazione (COMPARE), abrocitinib ha notevolmente migliorato gli esiti riportati dai pazienti, tra cui prurito, sonno (VAS sonno SCORAD), sintomi di DA (POEM), qualità della vita (DLQI) e sintomi di ansia e

depressione (HADS) non corretti per la molteplicità, a 12 settimane rispetto al placebo (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Risultati riportati dai pazienti per abrocitinib in monoterapia e in associazione con terapia topica alla Settimana 12

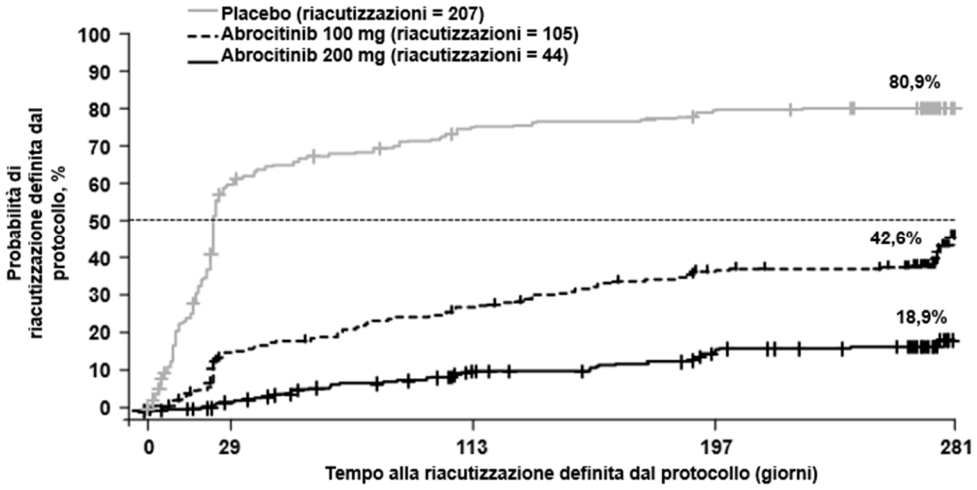
	Monoterapia						Terapia di associazione		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + topici	100 mg QD + topici	PBO + topici
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
VAS sonno SCORAD, variazione rispetto al basale (IC al 95%)	-3,7* (-4,2; -3,3)	-2,9* (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8* (-4,2; -3,4)	-3,0* (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)	-4,6* (-4,9; -4,3)	-3,7* (-4,0; -3,4)	-2,4 (-2,8; -2,0)
Miglioramento DLQI ≥ 4 punti, responder in %	72,6%*	67,2%*	43,6%	78,1%*	73,3%*	32,3%	86,4%*	74,7%*	56,5%
POEM, variazione rispetto al basale (IC al 95%)	-10,6* (-11,8; -9,4)	-6,8* (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0* (-12,1; -9,8)	-8,7* (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)	-12,6* (-13,6; -11,7)	-9,6* (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
Ansia per HADS, variazione rispetto al basale (IC al 95%)	-2,1* (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7* (-2,2; -1,2)	-1,6* (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,6* (-2,0; -1,2)	-1,2* (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
Depressione per HADS, variazione rispetto al basale (IC al 95%)	-1,8* (-2,2; -1,4)	-1,4* (-1,8; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,4)	-1,4* (-1,8; -1,0)	-1,0* (-1,5; -0,6)	0,3 (-0,3; 0,9)	-1,6* (-1,9; -1,2)	-1,3* (-1,6; -0,9)	-0,3 (-0,7; 0,2)

IC=intervallo di confidenza; DLQI=Dermatology Life Quality Index (indice dermatologico della qualità della vita); HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale (scala dei disturbi ansiosi e depressivi in ospedale); N=numero di pazienti randomizzati; PBO=placebo; POEM=Patient-Oriented Eczema Measure (valutazione dell'eczema orientata al paziente); QD=una volta al giorno; SCORAD=Punteggio per DA; VAS=scala visuo-analogica.
*Statisticamente significativo senza aggiustamento per la molteplicità

Studio di induzione in aperto con ritiro randomizzato (REGIMEN)
Un totale di 1233 pazienti ha ricevuto abrocitinib 200 mg in aperto una volta al giorno nella fase di run-in di 12 settimane. Tra questi pazienti, 798 pazienti (64,7%) hanno soddisfatto i criteri di risposta (definiti come raggiungimento della risposta IGA [0 o 1] e EASI-75) e sono stati randomizzati a placebo (267 pazienti), abrocitinib 100 mg una volta al giorno (265 pazienti) o abrocitinib 200 mg una volta al giorno (266 pazienti).

Il trattamento continuo (200 mg continui) e il trattamento di induzione-mantenimento (200 mg per 12 settimane e successivamente 100 mg) hanno prevenuto la riacutizzazione con una probabilità dell'81,1% e del 57,4%, rispettivamente, rispetto al 19,1% tra i pazienti che hanno interrotto il trattamento (randomizzati a placebo) dopo 12 settimane di induzione. Trecentocinquantuno (351) pazienti, tra cui il 16,2% trattati con 200 mg, il 39,2% trattati con 100 mg e il 76,4% dei pazienti trattati con placebo, hanno ricevuto come medicinale di salvataggio abrocitinib 200 mg in associazione con la terapia topica.

Figura 2. Tempo alla riacutizzazione definita dal protocollo



Abrocitinib usato in monoterapia.
Riacutizzazione definita dal protocollo=perdita pari almeno al 50% della risposta EASI alla Settimana 12 e un punteggio IGA pari o superiore a 2.
p < 0,0001 con controllo della molteplicità 200 mg rispetto al placebo; 100 mg rispetto al placebo; 200 mg rispetto a 100 mg.

Efficacia a lungo termine
I pazienti idonei che hanno completato l'intero periodo di trattamento di uno studio originario ammissibile (ad es. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) sono stati considerati per l'arruolamento nello studio di estensione a lungo termine EXTEND. Nello studio EXTEND, i pazienti hanno ricevuto abrocitinib con o senza terapia topica medicata di base. I pazienti precedentemente randomizzati al medicinale 100 mg o 200 mg una volta al giorno negli studi originari, in EXTEND, hanno continuato alla medesima dose dello studio originario. In EXTEND, i pazienti hanno ricevuto un trattamento in doppio cieco fino al completamento dello studio originario, successivamente hanno ricevuto un trattamento in singolo cieco (l'assegnazione del trattamento è stata comunicata agli sperimentatori ma non ai pazienti).

Tra i pazienti che avevano ottenuto una risposta dopo 12 settimane di trattamento e che sono passati a EXTEND, la maggior parte dei pazienti ha mantenuto la risposta alla Settimana 96 di trattamento cumulativo per entrambe le dosi di abrocitinib [64% e 72% per la risposta IGA (0 o 1), 87% e 90% per EASI-75 e 75% e 80% per PP-NRS4 con 100 mg una volta al giorno e 200 mg una volta al giorno, rispettivamente].

Tra i pazienti che non avevano ottenuto risposta dopo 12 settimane di trattamento e che sono passati a EXTEND, una percentuale di pazienti ha ottenuto una risposta tardiva entro la Settimana 24 (rispetto al basale) di trattamento continuato con abrocitinib [25% e 29% per risposta IGA (0 o 1) e 50% e 57% per EASI-75 con 100 mg una volta al giorno e 200 mg una volta al giorno, rispettivamente]. I pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale alla Settimana 12 avevano maggiori probabilità di ottenere un beneficio del trattamento alla Settimana 24 rispetto a coloro che non avevano manifestato una risposta alla Settimana 12.

I pazienti che avevano ricevuto dupilumab nello studio COMPARE e successivamente sono passati a EXTEND sono stati randomizzati a 100 mg o 200 mg di abrocitinib una volta al giorno al momento del passaggio a EXTEND. Tra i pazienti senza risposta a dupilumab, una percentuale sostanziale di pazienti aveva raggiunto la risposta 12 settimane dopo il passaggio ad abrocitinib [34% e 47% per

risposta IGA (0 o 1) e 68% e 80% per EASI-75 con 100 mg una volta al giorno o 200 mg una volta al giorno, rispettivamente].

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con abrocitinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della dermatite atopica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di 12 settimane di abrocitinib in monoterapia sono state valutate in 2 studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (MONO-1, MONO-2) che includevano 124 pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. L'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in monoterapia per 52 settimane (con l'opzione del trattamento di salvataggio per i pazienti con riacutizzazione) sono state valutate anche in uno studio di induzione in aperto con ritiro randomizzato (REGIMEN), che includeva 246 pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. In questi studi, i risultati nel sottogruppo degli adolescenti erano coerenti con i risultati nell'intera popolazione dello studio.

L'efficacia e la sicurezza di 12 settimane di abrocitinib in associazione con la terapia topica medicata di base sono state valutate nello studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo TEEN. Lo studio includeva 287 pazienti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con dermatite atopica da moderata a severa definita con punteggio IGA ≥ 3, punteggio EASI ≥ 16, coinvolgimento BSA ≥ 10% e PP-NRS ≥ 4 alla visita al basale prima della randomizzazione. I pazienti con precedente risposta inadeguata o che avevano ricevuto una terapia sistemica sono stati considerati idonei per essere inclusi.

Caratteristiche al basale
In TEEN, in tutti i gruppi di trattamento il 49,1% era costituito da pazienti di sesso femminile, il 56,1% da pazienti caucasici, il 33,0% da pazienti asiatici e il 6,0% da pazienti neri. L'età media era di 15 anni e la percentuale di pazienti con dermatite atopica severa (IGA pari a 4) era del 38,6%.

I risultati del trattamento con abrocitinib per 12 settimane negli adolescenti degli studi combinati MONO-1 e MONO-2 e dello studio TEEN sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6. Risultati di efficacia per gli adolescenti alla dodicesima settimana degli studi combinati MONO-1 e MONO-2 e dello studio TEEN

	Pooled MONO-1 and MONO-2			**TEEN[d]**		
	Abrocitinib 200 mg QD	**Abrocitinib 100 mg QD**	**Placebo**	**Abrocitinib 200 mg QD**	**Abrocitinib 100 mg QD**	**Placebo**
IGA 0 or 1[a]						
N	48	50	23	93	89	94
%	31.3	22.0	8.7	46.2[e]	41.6[e]	24.5
95% CI	(18.1, 44.4)	(10.5, 33.5)	(0.0, 20.2)	(36.1, 56.4)	(31.3, 51.8)	(15.8, 33.2)
EASI-75[b]						
N	48	50	23	93	89	94
%	56.3	44.0	8.7	72.0[e]	68.5[e]	41.5
95% CI	(42.2, 70.3)	(30.2, 57.8)	(0.0, 20.2)	(62.9, 81.2)	(58.9, 78.2)	(31.5, 51.4)
PP-NRS4[c]						
N	36	42	22	74	76	84
%	61.1	28.6	9.1	55.4[e]	52.6	29.8
95% CI	(45.2, 77.0)	(14.9, 42.2)	(0.0, 21.1)	(44.1, 66.7)	(41.4, 63.9)	(20.0, 39.5)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; EASI=Eczema Area and Severity Index (indice di estensione e gravità dell'eczema); IGA=Investigator Global Assessment; N=numero di pazienti randomizzati; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale (scala numerica di valutazione del picco di prurito); QD=una volta al giorno.

a. I pazienti con risposta IGA erano pazienti con punteggio IGA "clear" (0) o "almost clear" (1) (su una scala da 0 a 5 punti) e una riduzione rispetto al basale di ≥ 2 punti.
b. I pazienti con risposta EASI-75 erano pazienti con un miglioramento ≥ 75% dell'EASI rispetto al basale.
c. I pazienti con risposta PP-NRS4 erano pazienti con miglioramento ≥ 4 punti di PP-NRS rispetto al basale.
d. Abrocitinib usato in associazione con terapia topica medicata.
e. Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità rispetto al placebo.

Tra i pazienti adolescenti che avevano ottenuto una risposta dopo 12 settimane di trattamento e che sono entrati nello studio di estensione a lungo termine EXTEND, la maggior parte dei pazienti ha mantenuto la risposta alla settimana 96 di trattamento cumulativo per entrambe le dosi di abrocitinib [62% e 78% per risposta IGA (0 o 1),89% e 93% per EASI-75 e 77% e 76% per PP-NRS4, con rispettivamente 100 mg e 200 mg una volta al giorno].

Tra i pazienti adolescenti che non avevano ottenuto risposta dopo 12 settimane di trattamento e che sono passati allo studio EXTEND, una percentuale di pazienti ha ottenuto una risposta tardiva entro la settimana 24 (rispetto al basale) di trattamento continuativo con abrocitinib [34% e 28% per risposta IGA (0 o 1), 41% e 55% per EASI-75, con rispettivamente100 mg e 200 mg una volta al giorno].

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Abrocitinib è ben assorbito con un grado di assorbimento orale superiore al 91% e una biodisponibilità orale assoluta del 60% circa. L'assorbimento orale di abrocitinib è rapido e le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro 1 ora. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di abrocitinib vengono raggiunte entro 48 ore dalla somministrazione una volta al giorno. Sia la C_{max} sia l'AUC di abrocitinib sono aumentate proporzionalmente alla dose fino a 200 mg. La somministrazione concomitante di abrocitinib con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione ad abrocitinib (AUC e C_{max} sono aumentate del 26% e del 29% circa, rispettivamente, e il T_{max} è stato prolungato di 2 ore). Negli studi clinici, abrocitinib è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di abrocitinib è di circa 100 L. Circa il 64%, il 37% e il 29% di abrocitinib circolante e dei suoi metaboliti attivi M1 e M2, rispettivamente, sono legati alle proteine plasmatiche. Abrocitinib e i suoi metaboliti attivi si distribuiscono equamente tra globuli rossi e plasma.

Biotrasformazione

Il metabolismo *in vitro* di abrocitinib è mediato da più enzimi CYP, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) e CYP2B6 (~6%). In uno studio radiomarcato sull'uomo, abrocitinib era la specie circolante più diffusa, con principalmente 3 metaboliti polari mono-idrossilati identificati come M1 (3-idrossipropile), M2 (2-idrossipropile) e M4 (pirrolidinone pirimidina). Allo stato stazionario, M2 e M4 sono metaboliti principali e M1 è un metabolita minore. Dei 3 metaboliti in circolazione, M1 e M2 hanno profili inibitori di JAK simili a quelli di abrocitinib, mentre M4 era farmacologicamente inattivo. L'attività farmacologica di abrocitinib è attribuibile alle esposizioni non legate della molecola madre (~60%) e di M1 (~10%) e M2 (~30%) nella circolazione sistemica. La somma delle esposizioni non legate di abrocitinib, M1 e M2, ciascuna espressa in unità molari e regolata per le potenze relative, è indicata come frazione attiva di abrocitinib.

Negli studi di interazione con i substrati di BCRP e OAT3 (ad es. rosuvastatin), MATE1/2K (ad es. metformina), CYP3A4 (ad es. midazolam) e CYP2B6 (ad es. efavirenz) non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di abrocitinib.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di abrocitinib è di circa 5 ore. Abrocitinib viene eliminato principalmente mediante meccanismi di clearance metabolica, con meno dell'1% della dose escreta nelle urine come principio attivo immodificato. I metaboliti di abrocitinib, M1, M2 e M4 sono escreti prevalentemente nelle urine e sono substrati del trasportatore OAT3.

Popolazioni speciali

Peso corporeo, sesso, genotipo, etnia ed età
Il peso corporeo, il sesso, il genotipo CYP2C19/2C9, l'etnia e l'età non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione ad abrocitinib (vedere paragrafo 4.2).

Adolescenti (da ≥ 12 a < 18 anni)
Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nelle esposizioni medie ad abrocitinib allo stato stazionario nei pazienti adolescenti rispetto agli adulti al loro peso corporeo tipico.

Pazienti pediatrici (< 12 anni)
Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti. La farmacocinetica di abrocitinib nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In uno studio sulla compromissione renale, i pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min) e moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min) hanno manifestato un aumento del 191% e 110% circa dell'AUC_{inf} della frazione attiva, rispettivamente, rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min) (vedere paragrafo 4.2*).* La farmacocinetica di abrocitinib non è stata determinata in pazienti con compromissione renale lieve; tuttavia, sulla base dei risultati osservati in altri gruppi, è previsto un aumento fino al 70% dell'esposizione alla frazione attiva nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min). L'aumento fino al 70% non è clinicamente significativo poiché l'efficacia e la sicurezza di abrocitinib nei pazienti con dermatite atopica con compromissione renale lieve (n=756) erano paragonabili alla popolazione complessiva negli studi clinici di fase 2 e 3. L'eGFR nei singoli pazienti è stato stimato utilizzando la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Abrocitinib non è stato studiato in pazienti con ESRD in terapia sostitutiva renale (vedere paragrafo 4.2). Negli studi clinici di fase 3, abrocitinib non è stato valutato in pazienti con dermatite atopica con valori di clearance della creatinina al basale inferiori a 40 mL/min.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) e moderata (Child Pugh B) hanno manifestato una diminuzione del 4% e un aumento del 15% circa dell'AUC_{inf} della frazione attiva, rispettivamente, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Queste variazioni non sono clinicamente significative, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Negli studi clinici, abrocitinib non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.3) o in pazienti risultati positivi allo screening per epatite B o epatite C attiva (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Negli studi non clinici sono state osservate una diminuzione della conta dei linfociti e una riduzione delle dimensioni e/o della cellularità linfoide di organi/tessuti del sistema immunitario ed ematopoietico e sono state attribuite alle proprietà farmacologiche (inibizione della JAK) di abrocitinib.

In studi di tossicità fino a 1 mese di somministrazione di abrocitinib nei ratti di età paragonabile a quella di soggetti umani adolescenti ≥ 12 anni, è stato osservato un riscontro microscopico di distrofia ossea, considerato transitorio e reversibile, mentre i margini di esposizione ai quali non è stato osservato alcun riscontro osseo erano da 5,7 a 6,1 volte l'AUC umana alla dose umana massima raccomandata (MRHD) di 200 mg. Non sono stati osservati riscontri ossei nei ratti a nessuna dose

nello studio di tossicità di 6 mesi (fino a 25 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg) o in nessuno degli studi di tossicità nelle scimmie cynomolgus (paragonabili all'età di soggetti umani ≥ 8 anni; fino a 30 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg).

Genotossicità

Abrocitinib non è risultato mutageno nel test di mutagenicità batterica (test di Ames). Non è risultato aneugenico o clastogenico in base ai risultati del test *in vivo* del micronucleo del midollo osseo di ratto.

Cancerogenicità

Non è stata osservata alcuna evidenza di tumorigenicità nei topi Tg.rasH2 di 6 mesi a cui è stato somministrato abrocitinib a dosi orali fino a 75 mg/kg/giorno e 60 mg/kg/giorno rispettivamente nei topi femmine e maschi. Nello studio di cancerogenicità della durata di 2 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di timoma benigno nelle femmine di ratto alla dose più bassa testata. Pertanto, nelle donne viene fissato un livello minimo al quale si osserva un effetto avverso (LOAEL) a esposizioni pari a 0,6 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. Nei maschi, il livello al quale non si osservano effetti avversi (NOAEL) è stato fissato a esposizioni pari a 13 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. La rilevanza umana del timoma benigno è sconosciuta.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Abrocitinib non ha avuto effetti sulla fertilità maschile né sulla spermatogenesi. Abrocitinib ha prodotto effetti sulla fertilità femminile (indice di fertilità inferiore, corpi lutei, siti di impianto e perdita post-impianto), ma non sono stati osservati effetti sulla fertilità a esposizioni pari a 1,9 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. Gli effetti sono risultati reversibili 1 mese dopo l'interruzione del trattamento.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale in ratti o conigli non sono state osservate malformazioni fetali. In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in coniglie gravide, sono stati osservati effetti sulla sopravvivenza embrio-fetale alla dose più bassa testata con esposizioni pari a 0,14 volte l'AUC umana non legata alla MRHD di 200 mg. Nella prole, è stata osservata un'aumentata incidenza di falangi e tarsi degli arti posteriori e falangi degli arti anteriori non ossificati con effetti osservati a esposizioni pari a 0,14 volte l'AUC umana non legata alla MRHD di 200 mg.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in ratti gravidi, sebbene sia stato osservato un aumento della letalità embrio-fetale, questo era assente a esposizioni pari a 10 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg. Nei feti è stata osservata un'aumentata incidenza di variazioni scheletriche della tredicesima costa breve, processi ventrali ridotti, coste ispessite e metatarsi non ossificati, tuttavia assenti a esposizioni pari a 2,3 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg.

In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale in ratti gravidi, le madri presentavano distocia con parto prolungato; la prole era caratterizzata da un peso corporeo inferiore e una sopravvivenza postnatale inferiore. Nessuna tossicità materna o sullo sviluppo è stata osservata nelle madri o nella prole a esposizioni pari a 2,3 volte l'AUC umana alla MRHD di 200 mg.

La somministrazione di abrocitinib a ratti giovani a partire dal giorno 10 postnatale (paragonabile a un neonato umano di 3 mesi) ha dato luogo a reperti ossei microscopici e macroscopici avversi, tra cui zampe malrotate, fratture e/o anomalie della testa femorale a esposizioni ≥ 0,8 volte l'AUC umana, alla MRHD di 200 mg. La somministrazione di abrocitinib a ratti giovani a partire dal giorno 21 postnatale e oltre (paragonabile a un essere umano di 2 anni e oltre) non è stata associata a reperti ossei microscopici o macroscopici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)
Idrogenofosfato di calcio anidro (E341ii)
Amido di sodio glicolato
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento in film

Ipromellosa (E464)
Biossido di titanio (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) e tappo in polipropilene contenente 14 o 30 compresse rivestite con film.

Blister in polivinilidene cloruro (PVDC) con copertura in foglio di alluminio contenente 7 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 14, 28 o 91 compresse rivestite con film.

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film

Flacone in HDPE e tappo in polipropilene contenente 14 o 30 compresse rivestite con film.

Blister in PVDC con copertura in foglio di alluminio contenente 7 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 14, 28 o 91 compresse rivestite con film.

Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

Flacone in HDPE e tappo in polipropilene contenente 14 o 30 compresse rivestite con film.

Blister in PVDC con copertura in foglio di alluminio contenente 7 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 14, 28 o 91 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cibinqo 50 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1593/001
EU/1/21/1593/002
EU/1/21/1593/003
EU/1/21/1593/004
EU/1/21/1593/005

Cibinqo 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1593/006
EU/1/21/1593/007
EU/1/21/1593/008
EU/1/21/1593/009
EU/1/21/1593/010

Cibinqo 200 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1593/011
EU/1/21/1593/012
EU/1/21/1593/013
EU/1/21/1593/014
EU/1/21/1593/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2021.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

23 giugno 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.