

Cibinqo[®]

Pfizer Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

50 mg, 100 mg e 200 mg



CIBINQO®
abrocitinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: CIBINQO®

Nome genérico: abrocitinibe

APRESENTAÇÕES

CIBINQO® 50 mg, 100 mg ou 200 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de CIBINQO® contém o equivalente a 50 mg, 100 mg ou 200 mg de abrocitinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, opadry rosa II, Opadry® (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, triacetina, óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de CIBINQO® 50 mg contém 1,365 mg de lactose monoidratada.

Cada comprimido revestido de CIBINQO® 100 mg contém 2,73 mg de lactose monoidratada.

Cada comprimido revestido de CIBINQO® 200 mg contém 5,46 mg de lactose monoidratada.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CIBINQO® (abrocitinibe) é indicado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos e adolescentes acima de 12 anos, candidatos à terapia sistêmica, podendo ser utilizado com ou sem a associação de terapias tópicas para tratamento da dermatite atópica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e a segurança de CIBINQO® como monoterapia e em combinação com medicamentos tópicos de base durante 12-16 semanas foram avaliadas em 1.616 pacientes em 3 estudos pivotais randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (MONO-1, MONO-2 e COMPARE). Além disso, a eficácia e segurança de CIBINQO® em monoterapia por mais de 52 semanas (com a opção de tratamento de resgate em pacientes em crise) foi avaliada em 1.233 pacientes em um estudo de indução de Fase 3, retirada randomizada, duplo-cego, controlado por placebo (REGIMEN). Os pacientes nestes 4 estudos tinham de 12 anos de idade ou mais com dermatite atópica moderada a grave, conforme definido pela pontuação da Avaliação global do investigador (IGA) ≥ 3 , pontuação do Índice de área e gravidade de eczema (EASI) ≥ 16 , envolvimento da área de superfície corporal (BSA) $\geq 10\%$ e Escala de classificação numérica de pico de prurido (PP-NRS) ≥ 4 na consulta de avaliação inicial antes da randomização. Os pacientes que tiveram uma resposta inadequada anterior ou para os quais os tratamentos tópicos eram clinicamente desaconselháveis, ou que receberam terapias sistêmicas foram elegíveis para inclusão.

Todos os pacientes que completaram os estudos iniciais foram elegíveis para se inscrever no estudo de extensão de longo prazo (EXTEND).

- **Resposta clínica**

O tratamento com CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia como monoterapia ou em combinação com terapia tópica medicamentosa de base resultou na melhora dos sinais objetivos de dermatite atópica e do prurido relatado pelo paciente.

- **Características base**

Nos estudos controlados por placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) e no estudo aberto de indução, retirada randomizada (REGIMEN) em todos os grupos de tratamento, 41,4% a 51,1% eram do sexo feminino, 59,3% a 77,8% eram caucasianos, 15,0% a 33,0% eram asiáticos e 4,1% a 8,3% eram negros, e a média de idade era de 32,1 a 37,7 anos. Nesses estudos, 32,2% a 40,8% tiveram IGA basal de 4 (dermatite atópica grave) e 41,4% a 59,5% dos pacientes receberam tratamento sistêmico prévio para dermatite atópica. A pontuação média do EASI inicial variou de 28,5 a 30,9, o PP-NRS inicial variou de 7,0 a 7,3 e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) inicial variou de 14,4 a 16,0.

- **Estudos de monoterapia**

Em ambos os estudos pivotais em monoterapia (MONO-1 e MONO-2), a proporção de pacientes que alcançou resposta IGA e/ou EASI-75 foi significativamente maior em pacientes que receberam CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia em comparação com placebo na Semana 12 (consulte a Tabela 1).

Observou-se uma proporção significativamente maior de pacientes que alcançou PP-NRS4 (definido como uma melhora de ≥ 4 pontos na gravidade de PP-NRS) com CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia em comparação com placebo logo na Semana 2, persistindo até Semana 12. Uma proporção mais alta de pacientes atingiu PP-NRS4 com CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia em comparação com placebo no Dia 6 e no Dia 3 (2 dias após a primeira dose), respectivamente (consulte a Tabela 1).

Tabela 1. Resultados de eficácia de monoterapia com CIBINQO® na Semana 12

	MONO-1			MONO-2		
	CBQ		Placebo N=77	CBQ		Placebo N=78
	200 mg 1 x/d N=154	100 mg 1 x/d N=156		200 mg 1 x/d N=155	100 mg 1 x/d N=158	

Tabela 1. Resultados de eficácia de monoterapia com CIBINQO® na Semana 12

	MONO-1			MONO-2		
	CBQ		Placebo N=77	CBQ		Placebo N=78
	200 mg 1 x/d N=154	100 mg 1 x/d N=156		200 mg 1 x/d N=155	100 mg 1 x/d N=158	
% de respondedores (IC de 95%)						
IGA 0 ou 1 ^a	43,8 ^g (35,9; 51,7)	23,7 ^e (17,0; 30,4)	7,9 (1,8; 14,0)	38,1 ^g (30,4; 45,7)	28,4 ^f (21,3; 35,5)	9,1 (2,7; 15,5)
EASI-50 ^b	75,8 ^k (69,0; 82,6)	57,7 ^k (49,9; 65,4)	22,4 (13,0; 31,7)	79,9 ^k (73,5; 86,2)	68,4 ^k (61,1; 75,7)	19,5 (10,6; 28,3)
EASI-75 ^b	62,7 ^g (55,1; 70,4)	39,7 ^g (32,1; 47,4)	11,8 (4,6; 19,1)	61,0 ^g (53,3; 68,7)	44,5 ^g (36,7; 52,3)	10,4 (3,6; 17,2)
EASI-90 ^b	38,6 ^k (30,8; 46,3)	18,6 ⁱ (12,5; 24,7)	5,3 (0,2; 10,3)	37,7 ^k (30,0; 45,3)	23,9 ^k (17,2; 30,6)	3,9 (0,0; 8,2)
EASI-100 ^b	13,1 ⁱ (7,7; 18,4)	6,4 ^h (2,6; 10,3)	0 (0,0; 4,7)	7,1 ^h (3,1; 11,2)	5,2 ^h (1,7; 8,6)	0 (0,0; 4,7)
PP-NRS4 ^{c,d}	57,2 ^g (48,8; 65,6)	37,7 ^f (29,2; 46,3)	15,3 (6,6; 24,0)	55,3 ^g (47,2; 63,5)	45,2 ^g (37,1; 53,3)	11,5 (4,1; 19,0)
PP-NRS (0 ou 1)	35,4 ^k (27,2; 43,6)	21,1 ⁱ (13,9; 28,4)	3,2 (0,0; 7,5)	32,4 ^k (24,5; 40,2)	21,3 ⁱ (14,5; 28,0)	5,5 (0,3; 10,7)
% Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)						
LSM EASI	-73,5 ^k (-79,1; -68,0)	-57,5 ^k (-63,1; -51,9)	-28,4 (-36,5; -20,3)	-73,3 ^k (-79,7; -66,9)	-60,0 ^k (-66,5; -53,6)	-28,6 (-38,4; -18,8)
LSM PP-NRS	-56,5 ^k (-63,6; -49,5)	-39,5 ⁱ (-46,7; -32,3)	-19,5 (-30,0; -9,0)	-56,9 ^k (-64,0; -49,8)	-43,5 ^j (-50,7; -36,3)	-20,8 (-31,6; -9,9)
LSM SCORAD	-55,1 ^k (-60,1; -50,2)	-41,5 ^k (-46,5; -36,5)	-21,6 (-28,7; -14,5)	-56,2 ^k (-61,2; -51,1)	-45,8 ^k (-50,9; -40,7)	-22,7 (-30,4; -15,1)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)						
LSM PSAAD	-3,2 ^g (-3,6; -2,8)	-2,2 ^e (-2,6; -1,9)	-1,1 (-1,7; -0,6)	-3,0 ^g (-3,3; -2,7)	-2,4 ^g (-2,8; -2,1)	-0,8 (-1,3; -0,3)

Abreviações: CBQ = CIBINQO®; IC = intervalo de confiança; EASI = Índice de área e gravidade de eczema; LSM = Média dos mínimos quadrados; IGA = Avaliação global do investigador; N = número de pacientes randomizados; PP-NRS = Escala de classificação numérica de pico de prurido; PSAAD = Avaliação de prurido e sintomas de dermatite atópica; 1 x/d = uma vez ao dia; SCORAD = Pontuação de dermatite atópica.

^a Os respondedores na IGA eram pacientes com pontuação IGA de pele limpa (0) ou quase limpa (1) (em uma escala de 5 pontos) e redução de ≥ 2 pontos em relação à avaliação inicial.

^b Os respondedores no EASI-50, 75, 90 e 100 eram pacientes com $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ e $\geq 100\%$ de melhora no EASI em relação à avaliação inicial.

^c A proporção de respondedores na PP-NRS4 também foi significativamente maior com CIBINQO® 200 mg e 100 mg uma vez ao dia do que o placebo na Semana 2, na Semana 4 e na Semana 8 nos estudos MONO-1 e MONO-2.

^d Os respondedores na PP-NRS4 eram pacientes com melhora de ≥ 4 pontos na PP-NRS, em relação à avaliação inicial.

^e p controlado por multiplicidade $<0,01$ vs. placebo.

^f p controlado por multiplicidade $<0,001$ vs. placebo.

^g p controlado por multiplicidade $<0,0001$ vs. placebo.

^h p nominal $<0,05$ vs. placebo.

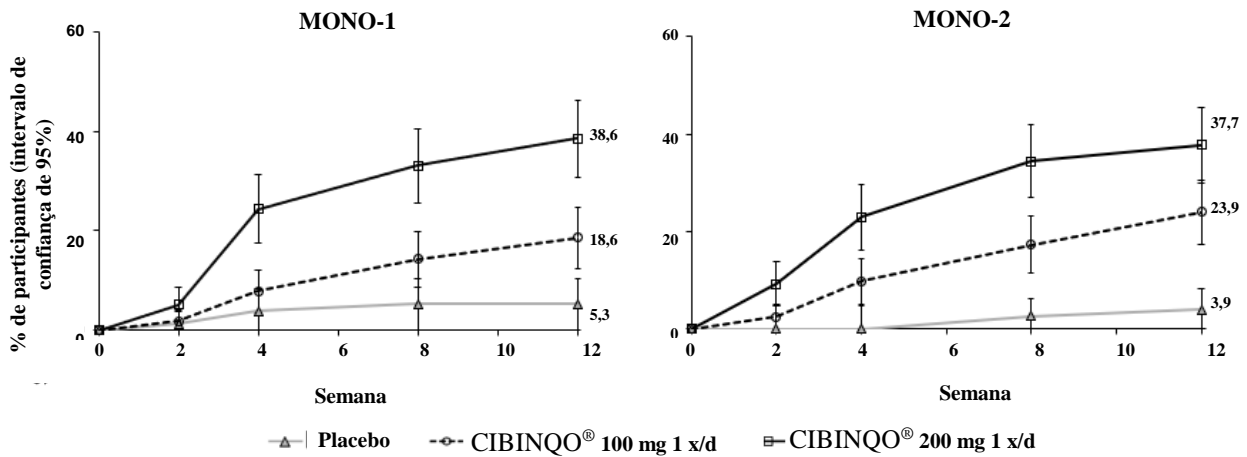
ⁱ p nominal $<0,01$ vs. placebo.

^j p nominal $<0,001$ vs. placebo.

^k p nominal $<0,0001$ vs. placebo.

A proporção de pacientes que atingiu EASI-90 ou PP-NRS4 ao longo do tempo nos estudos MONO-1 e MONO-2 é mostrada nas Figuras 1 e 2.

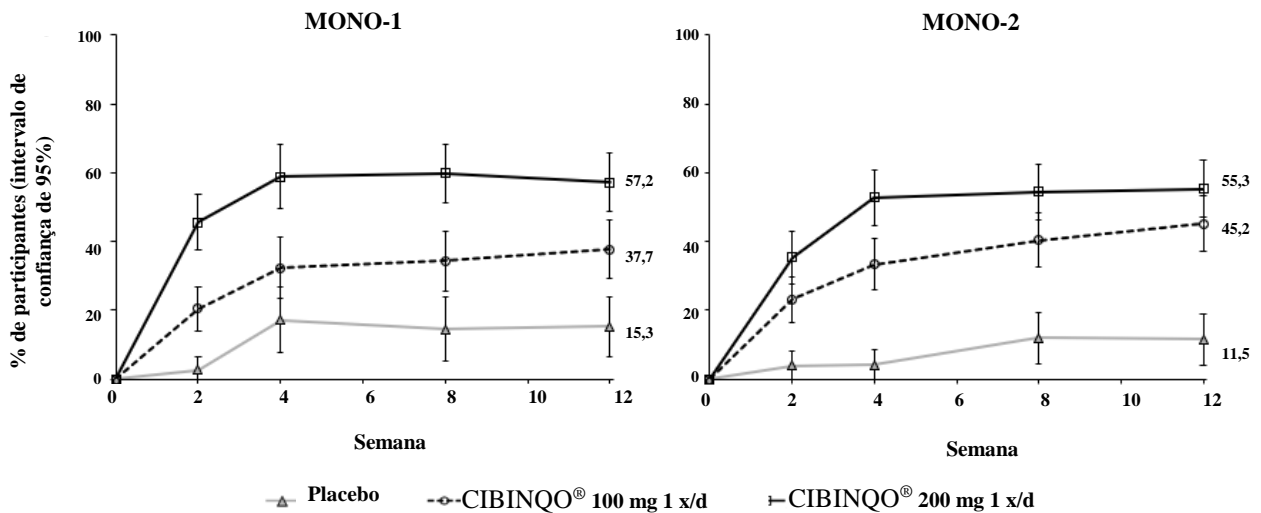
Figura 1. Proporção de pacientes que atingiu EASI-90 ao longo do tempo nos estudos MONO-1 e MONO-2



Abreviações: EASI = Índice de área e gravidade de eczema; 1 x/d = uma vez ao dia.

Os respondedores na PP-NRS4 eram pacientes com melhora de ≥ 4 pontos na Escala de classificação numérica de pico de prurido (PP-NRS) em relação à avaliação inicial.

Figura 2. Proporção de pacientes que atingiu PP-NRS4 ao longo do tempo nos estudos MONO-1 e MONO-2



Abreviações: PP-NRS = Escala de classificação numérica de pico de prurido; 1 x/d = uma vez ao dia.

Os respondedores na PP-NRS4 eram pacientes com melhora ≥ 4 pontos na Escala de classificação numérica de pico de prurido (PP-NRS) em relação à avaliação inicial.

Os efeitos do tratamento em subgrupos (ex.: peso, idade, sexo, raça e tratamento imunossupressor sistêmico prévio) nos estudos MONO-1 e MONO-2 foram consistentes com os resultados da população geral do estudo.

Estudo de terapia combinada

No estudo pivotal de terapia combinada (COMPARE), a proporção de pacientes que alcançou resposta IGA ou EASI-75 foi significativamente maior em pacientes que receberam CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia em comparação com placebo na Semana 12 (consulte a Tabela 2).

A proporção de pacientes que atingiu PP-NRS4 com CIBINQO® 100 mg e 200 mg uma vez ao dia foi significativamente maior do que com o placebo no Dia 9 e no Dia 4, respectivamente, e permaneceu significativamente maior do que com o placebo em ambas as doses de CIBINQO® na Semana 2 e na Semana 16.

A proporção de pacientes que atingiu PP-NRS4 com CIBINQO® 200 mg uma vez ao dia foi significativamente maior do que com o dupilumabe já no Dia 4 e permaneceu significativamente maior do que com o dupilumabe na

Semana 2. A proporção de pacientes que atingiu PP-NRS4 foi semelhante entre CIBINQO® 100 mg uma vez ao dia e dupilumabe na Semana 2.

Tabela 2. Resultados de eficácia de CIBINQO® com terapia tópica concomitante

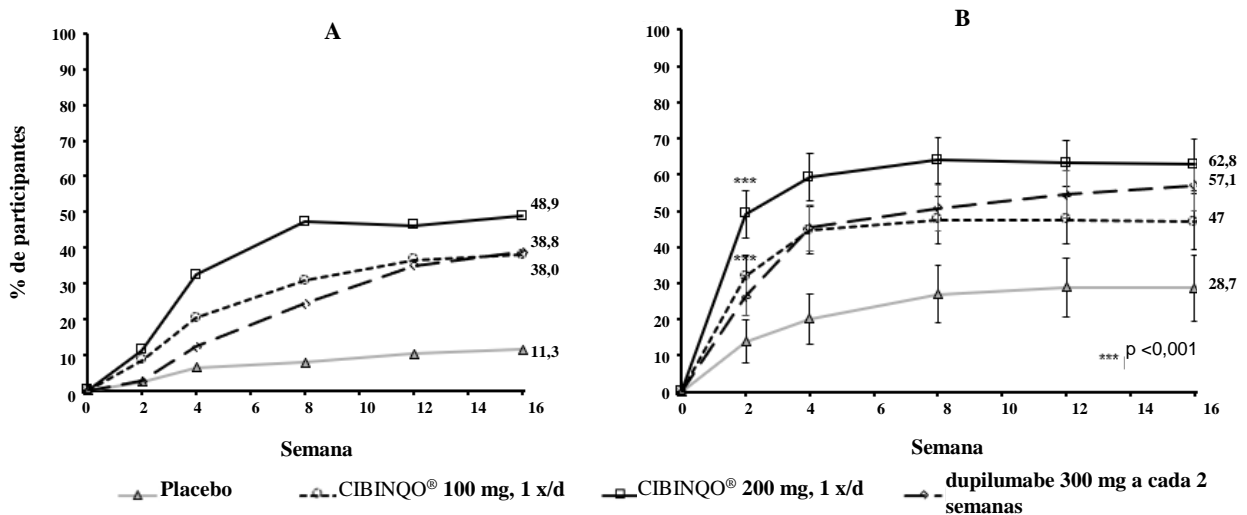
	Semana 2				Semana 12				Semana 16			
	CBQ		PBO N=131	DUP N=243	CBQ		PBO N=131	DUP N=243	CBQ		PBO N=131	DUP N=243
	200 mg N=226	100 mg N=238			200 mg N=226	100 mg N=238			200 mg N=226	100 mg N=238		
% de respondedores												
IGA 0 ou 1 ^a	18,4 ⁱ	15,2 ^h	6,3	4,7	48,4 ^e	36,6 ^e	14,0	36,5	47,5 ^e	34,8 ^e	12,9	38,8
EASI-50 ^b	60,5 ^j	53,1 ^j	21,9	35,7	86,3 ^j	75,3 ^j	52,7	80,9	87,3 ^j	81,2 ^j	57,3	84,1
EASI-75 ^b	30,0 ^j	25,4 ⁱ	10,9	14,0	70,3 ^e	58,7 ^e	27,1	58,1	71,0 ^e	60,3 ^e	30,6	65,5
EASI-90 ^b	11,2 ^h	8,3 ^g	2,3	2,6	46,1 ^j	36,6 ^j	10,1	34,9	48,9 ^j	38,0 ^j	11,3	38,8
EASI-100 ^b	4,5 ^g	1,3	0	0,4	12,3 ⁱ	8,1 ^h	1,6	6,6	13,6 ^h	12,7 ^h	4,0	5,2
PP-NRS4 ^c	49,1 ^{e,f}	31,8 ^d	13,8	26,4	63,1 ^j	47,5 ⁱ	28,9	54,5	62,8 ^j	47,0 ^h	28,7	57,1
PP-NRS (0 ou 1)	15,0 ^h	8,9	4,6	4,6	36,9 ^j	21,1 ⁱ	7,4	24,9	32,0 ⁱ	24,7 ^g	11,7	24,2
% Mudança em relação à avaliação inicial												
LSM EASI	-54,6 ^j	-49,3 ^j	-21,2	-38,8	-80,6 ^j	-73,8 ^j	-47,7	-75,4	-83,2 ^j	-75,2 ^j	-53,8	-80,2
LSM PP-NRS	-45,6 ^j	-35,5 ^j	-19,5	-29,3	-63,3 ^j	-48,2 ^j	-30,4	-54,8	-64,1 ^j	-49,1 ^j	-30,3	-58,5
LSM SCORAD	-41,7 ^j	-34,6 ^j	-18,1	-27,7	-65,2 ^j	-54,2 ^j	-33,5	-58,4	-65,4 ^j	-55,6 ^j	-38,8	-61,9
Mudança em relação à avaliação inicial												
LSM PSAAD	-2,3 ^j	-1,8 ^j	-0,9	-1,6	-3,6 ^j	-2,7 ^j	-1,6	-3,2	-3,6 ^j	-2,8 ^j	-1,7	-3,4

Abreviações: CBQ = CIBINQO®; DUP = dupilumabe; EASI = Índice de área e gravidade de eczema; LSM = Média dos mínimos quadrados; PBO = Placebo; PP-NRS = Escala de classificação numérica de pico de prurido; PSAAD = Avaliação de prurido e sintomas de dermatite atópica; SCORAD = Pontuação de dermatite atópica.

- ^a Os respondedores na IGA eram pacientes com pontuação de IGA de pele limpa (0) ou quase limpa (1) (em uma escala de 5 pontos) e redução de ≥ 2 pontos em relação à avaliação inicial.
- ^b Os respondedores no EASI-50, 75, 90 e 100 eram pacientes com $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ e $\geq 100\%$ de melhora no EASI, respectivamente, em relação à avaliação inicial.
- ^c Os respondedores na PP-NRS4 eram pacientes com melhora ≥ 4 pontos na PP-NRS, em relação à avaliação inicial.
- ^d p controlado por multiplicidade $< 0,001$ vs. placebo.
- ^e p controlado por multiplicidade $< 0,0001$ vs. placebo.
- ^f p controlado por multiplicidade $< 0,0001$ vs. dupilumabe. A comparação estatística entre as doses de abrocitinibe ou dupilumabe foi realizada apenas na proporção de pacientes atingindo PP-NRS4 na Semana 2.
- ^g p nominal $< 0,05$ vs. placebo.
- ^h p nominal $< 0,01$ vs. placebo.
- ⁱ p nominal $< 0,001$ vs. placebo.
- ^j nominal $< 0,0001$ vs. placebo.

A proporção de pacientes que atingiu EASI-90 ou resposta na PP-NRS4 ao longo do tempo no estudo COMPARE é mostrada na Figura 3.

Figura 3. Proporção de pacientes que atingiu A) EASI-90 e B) PP-NRS4 ao longo do tempo no estudo COMPARE



Abreviações: EASI = Índice de área e gravidade de eczema; PP-NRS = Escala de classificação numérica de pico de prurido; 1 x/d = uma vez ao dia.

O EASI-90 foi com base na melhora $\geq 90\%$ no EASI em relação à avaliação inicial.

A resposta PP-NRS4 foi com base na obtenção de pelo menos 4 pontos de melhora na gravidade da Escala de classificação numérica de pico de prurido (PP-NRS).

Os pacientes que receberam dupilumabe e foram posteriormente inscritos no estudo EXTEND foram randomizados para CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia ao entrarem no EXTEND. Entre os respondedores ao dupilumabe no estudo COMPARE, a maioria manteve a resposta 12 semanas após mudar para CIBINQO® [77% e 86% para a resposta IGA (0 ou 1) e 90% e 96% para EASI-75 com 100 mg uma vez ao dia ou 200 mg uma vez ao dia, respectivamente]. Entre os não respondedores ao dupilumabe no estudo COMPARE, uma proporção significativa de pacientes obteve resposta 12 semanas após mudar para CIBINQO® [34% e 47% para a resposta IGA (0 ou 1) e 68% e 80% para EASI-75 com 100 mg uma vez ao dia ou 200 mg uma vez ao dia, respectivamente].

Os efeitos do tratamento em subgrupos (ex.: peso, idade, sexo, raça e tratamento imunossupressor sistêmico prévio) no estudo COMPARE foram consistentes com os resultados da população geral do estudo.

Eficácia de início tardio

Os pacientes elegíveis que concluíram o período de tratamento integral de um estudo inicial (ex.: MONO-1, MONO-2, COMPARE) foram considerados para inscrição no estudo de extensão de longo prazo EXTEND, que permite aos pacientes estender o tratamento com CIBINQO® por pelo menos 92 semanas ou até que o produto comercial esteja disponível em seu país. No EXTEND, os pacientes receberam CIBINQO® com ou sem terapia tópica medicamentosa de base. Os pacientes que tinham sido previamente randomizados para CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia nos estudos iniciais continuaram com a mesma dose no EXTEND e o aspecto cego foi mantido. Pacientes que não haviam sido previamente randomizados para CIBINQO® em um estudo inicial foram randomizados para CIBINQO® 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia ao iniciar no EXTEND.

Entre os pacientes que não atingiram a resposta IGA (0 ou 1) após 12 semanas de tratamento com CIBINQO® e entraram no estudo EXTEND, 14% e 25% dos que continuaram com CIBINQO® 100 mg uma vez ao dia no EXTEND atingiram resposta IGA (0 ou 1) na Semana 16 e na Semana 24 (com 4 e 12 semanas adicionais de tratamento), respectivamente, e 19% e 29% dos que continuaram com CIBINQO® 200 mg uma vez ao dia atingiram resposta IGA na Semana 16 e na Semana 24, respectivamente (com base em dados observados). Entre os pacientes que não atingiram EASI-75 após 12 semanas de tratamento com CIBINQO® e entraram no estudo EXTEND, 32% e 50% dos que continuaram com CIBINQO® 100 mg uma vez ao dia no EXTEND atingiram EASI-75 na Semana 16 e na Semana 24 (com 4 e 12 semanas adicionais de tratamento), respectivamente, e 33%

e 57% dos que continuaram com CIBINQO® 200 mg uma vez ao dia atingiram EASI-75 na Semana 16 e na Semana 24, respectivamente (com base em dados observados).

Os pacientes que receberam dupilumabe no estudo COMPARE e posteriormente entraram no EXTEND foram randomizados para 100 mg ou 200 mg de abrocitinibe uma vez ao dia ao entrarem no EXTEND. Entre os que não responderam ao dupilumabe, uma proporção substancial de pacientes obteve resposta 12 semanas após a mudança para o abrocitinibe [34% e 47% para resposta IGA (0 ou 1) e 68% e 80% para EASI-75 com 100 mg uma vez ao dia ou 200 mg uma vez ao dia, respectivamente].

Eficácia a longo prazo

Entre os pacientes que obtiveram resposta na Semana 12 em um estudo inicial e entraram no estudo EXTEND, a maioria manteve a resposta na Semana 96 do tratamento cumulativo com CIBINQO® em ambas as doses [64% e 72% para resposta IGA (0 ou 1), 87% e 90% para EASI-75 e 75% e 80% para PP-NRS4 com 100 mg uma vez ao dia e 200 mg uma vez ao dia, respectivamente (com base nos dados observados)].

Desfechos relacionados à saúde

O tratamento com qualquer uma das doses de CIBINQO® em monoterapia mostrou desfechos relatados pelo paciente significativamente melhores em 12 semanas em comparação com o placebo (consulte a Tabela 3). Uma proporção significativamente maior dos grupos de CIBINQO® teve redução clinicamente significativa na pontuação total do Índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) (definido como uma melhora de 4 pontos) desde a avaliação inicial até a Semana 12 em comparação com o placebo. Os grupos de CIBINQO® também tiveram uma proporção significativamente maior de pacientes que relatou “nenhum efeito” da doença na sua qualidade de vida (mensurado por uma pontuação de 0 ou 1 no DLQI).

Ambos os grupos tiveram grande melhora nos sintomas de dermatite atópica relatados pelo paciente e nas interrupções do sono, conforme mensurado pela subescala de perda de sono mensurada pela Medida de eczema orientada pelo paciente (POEM), pela Escala de coceira noturna (NTIS) e pela Pontuação de dermatite atópica (SCORAD). Além disso, os sintomas de ansiedade e depressão mensurados pela pontuação total da Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS) foram significativamente reduzidos nos grupos de CIBINQO® em comparação com o placebo em 12 semanas.

Tabela 3. Resultados dos objetivos adicionais com CIBINQO® em monoterapia na Semana 12

	MONO-1			MONO-2		
	CBQ		Placebo N=77	CBQ		Placebo N=78
	200 mg 1 x/d N=154	100 mg 1 x/d N=156		200 mg 1 x/d N=155	100 mg 1 x/d N=158	
LSM SCORAD (subescala de perda do sono)						
Mediana na avaliação inicial (DP)	5,9	6,0	6,5	6,2	6,2	5,7
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-3,7 ^d (-4,2; -3,3)	-2,9 ^c (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8 ^d (-4,2; -3,4)	-3,0 ^a (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)
Melhora de > 4 pontos na NTIS						
% de respondedores	n/d	n/d	n/d	57,0 ^d	42,7 ^d	12,7
DLQI						
0 ou 1, % de respondedores	31,9 ^b	20,2	12,1	26,6 ^c	20,3 ^b	5,7
Melhora de ≥ 4 pontos, % de respondedores	72,6 ^c	67,2 ^b	43,6	78,1 ^d	73,3 ^d	32,3
LSM DLQI						
Média na avaliação inicial (DP)	14,6 (6,8)	14,6 (6,5)	13,9 (7,3)	14,8 (6,0)	15,4 (7,3)	15,0 (7,1)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-9,1 ^d (-10,3; -8,0)	-7,0 ^b (-8,1; -5,8)	-4,2 (-5,9; -2,5)	-9,8 ^d (-10,7; -8,8)	-8,3 ^d (-9,3; -7,3)	-3,9 (-5,3; -2,4)
CDLQI						

Tabela 3. Resultados dos objetivos adicionais com CIBINQO® em monoterapia na Semana 12

	MONO-1			MONO-2		
	CBQ		Placebo N=77	CBQ		Placebo N=78
	200 mg 1 x/d N=154	100 mg 1 x/d N=156		200 mg 1 x/d N=155	100 mg 1 x/d N=158	
Melhoria de ≥ 2,5 pontos, % de respondedores	83,9 ^a	73,3	53,3	93,3 ^c	56,3 ^a	12,5
LSM-CDLQI						
Média na avaliação inicial (DP)	13,2 (5,5)	11,7 (6,6)	13,6 (7,0)	12,9 (5,7)	13,8 (5,8)	10,1 (3,8)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-7,5 ^a (-8,9; -6,0)	-6,4 (-7,9; -5,0)	-3,9 (-6,1; -1,7)	-9,7 ^b (-12,1; -7,4)	-4,8 (-7,2; -2,5)	-2,7 (-6,1; 0,8)
LSM POEM						
Média na avaliação inicial (DP)	19,6 (5,9)	19,5 (6,5)	19,9 (6,1)	19,7 (5,7)	20,9 (5,7)	19,2 (5,5)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-10,6 ^d (-11,8; -9,4)	-6,8 ^b (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0 ^d (-12,1; -9,8)	-8,7 ^d (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)
LSM HADS (ansiedade)						
Média na avaliação inicial (DP)	5,6 (4,0)	5,9 (4,1)	6,0 (4,0)	5,9 (3,9)	5,5 (4,2)	6,0 (3,7)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-2,1 ^b (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7 ^a (-2,2; -1,2)	-1,6 ^a (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)
LSM HADS (depressão)						
Média na avaliação inicial (DP)	4,2 (3,7)	4,1 (3,7)	3,9 (3,5)	4,0 (3,7)	4,1 (4,0)	4,4 (3,3)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-1,8 ^d (-2,2; -1,4)	-1,4 ^b (-1,8; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,4)	-1,4 ^d (-1,8; -1,0)	-1,0 ^c (-1,5; -0,6)	0,3 (-0,3; 0,9)

Abreviações: CBQ = CIBINQO®; CDLQI = Índice de qualidade de vida em dermatologia pediátrica; IC = intervalo de confiança; DLQI = Índice de qualidade de vida em dermatologia; HADS = Escala hospitalar de ansiedade e depressão; LSM = Média dos mínimos quadrados; N = número de pacientes randomizados; n/d = não disponível; NTIS = Gravidade da escala de coceira noturna; POEM = Medida de eczema orientada pelo paciente; 1 x/d = uma vez ao dia; SCORAD = Pontuação de dermatite atópica.

^a p nominal < 0,05 vs. placebo.

^b p nominal < 0,01 vs. placebo.

^c p nominal < 0,001 vs. placebo.

^d p nominal < 0,0001 vs. placebo.

No estudo COMPARE, uma proporção significativamente maior dos grupos de CIBINQO® teve redução clinicamente significativa na pontuação total do DLQI (definido como uma melhora de 4 pontos) desde o início até a Semana 12 em comparação com o placebo (consulte a Tabela 4). Os grupos de CIBINQO® também tiveram uma proporção significativamente maior de pacientes que relatou “nenhum efeito” da doença na sua qualidade de vida (mensurado por uma pontuação de 0 ou 1 no DLQI).

Ambos os grupos tiveram grande melhora nos sintomas de dermatite atópica relatados pelo paciente e nas interrupções do sono, conforme mensurado pela POEM e pela subescala de perda de sono da SCORAD, respectivamente. Além disso, os sintomas de ansiedade e depressão mensurados pela pontuação total da HADS foram significativamente reduzidos nos grupos de CIBINQO® em comparação com o placebo em 12 semanas.

Tabela 4. Resultados dos objetivos adicionais com CIBINQO® em combinação com terapias tópicas medicamentosas na Semana 12

	COMPARE		
	CBQ		Placebo + Tópico N=131
	200 mg 1 x/d + Tópico N=226	100 mg 1 x/d + Tópico N=238	
LSM SCORAD (subescala de perda do sono)			
Valores médios na avaliação inicial	6,4	6,1	6,0
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-4,6 ^d (-4,9, -4,3)	-3,7 ^d (-4,0, -3,4)	-2,4 (-2,8, -2,0)
Melhora de > 4 pontos na NTIS			
% de respondedores	64,3 ^d	54,0 ^c	34,4
DLQI			
0 ou 1, % de respondedores	29,7% ^d	21,9% ^b	8,6%
Melhora de ≥ 4 pontos, % de respondedores	86,4% ^d	74,7% ^c	56,5%
LSM DLQI			
Média na avaliação inicial (DP)	16,3 (6,6)	15,5 (6,4)	15,2 (6,9)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-11,0 ^d (-11,7, -10,3)	-8,7 ^d (-9,4, -8,0)	-6,2 (-7,1, -5,3)
LSM POEM			
Média na avaliação inicial (DP)	21,5 (5,3)	20,9 (5,5)	20,4 (6,1)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-12,6 ^d (-13,6, -11,7)	-9,6 ^d (-10,5, -8,6)	-5,1 (-6,3, -3,9)
LSM HADS (ansiedade)			
Média na avaliação inicial (DP)	5,5 (3,8)	5,3 (3,9)	5,3 (3,9)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-1,6 ^c (-2,0, -1,2)	-1,2 ^a (-1,5, -0,8)	-0,4 (-0,9, 0,1)
LSM HADS (depressão)			
Média na avaliação inicial (DP)	3,9 (3,4)	4,0 (3,3)	4,1 (3,7)
Mudança em relação à avaliação inicial (IC de 95%)	-1,6 ^d (-1,9, -1,2)	-1,3 ^c (-1,6, -0,9)	-0,3 (-0,7, 0,2)

Abreviações: CBQ = CIBINQO®; DLQI = Índice de qualidade de vida em dermatologia; HADS = Escala hospitalar de ansiedade e depressão; LSM = Média dos mínimos quadrados; NTIS = Gravidade da escala de coceira noturna; POEM = Medida de eczema orientada pelo paciente; 1 x/d = uma vez ao dia; SCORAD = Pontuação de dermatite atópica; DP = desvio padrão.

^a p nominal < 0,05 vs. placebo.

^b p nominal < 0,01 vs. placebo.

^c p nominal < 0,001 vs. placebo.

^d p nominal < 0,0001 vs. placebo.

Indução de fase aberta seguida de retirada randomizada (REGIMEN)

Um total de 1.233 pacientes receberam CIBINQO® em uma fase aberta. Setecentos e noventa e oito (798) respondedores à indução foram randomizados para 200 mg ou 100 mg de medicamento ou placebo.

O tratamento contínuo (200 mg contínuos) e o tratamento de manutenção de indução (200 mg por 12 semanas seguido de 100 mg) tiveram uma probabilidade de prevenir o surto (crise) de 81,1% e 57,4%, respectivamente, *versus* 19,1% entre os pacientes que retiraram o tratamento (randomizado para placebo) após 12 semanas de indução. Trezentos e cinquenta e um (351) pacientes, incluindo 16,2% de 200 mg, 39,2% de 100 mg e 76,4% dos pacientes com placebo, receberam medicação de resgate de 200 mg CIBINQO® em combinação com terapia tópica.

Tabela 5. Resultados de eficácia do CIBINQO® no REGIMEN

	Monoterapia CBQ Indução de fase aberta, Semana 12 200 mg N=1.233
IGA 0 ou 1 ^a % de entrevistados (IC 95%)	65,9 (63,3, 68,6)
EASI-75 ^b % de entrevistados (IC 95%)	75,6 (73,1, 78,0)
Melhoria de 4 pontos PP-NRS ^c % de entrevistados (IC 95%)	68,3 (65,3, 71,3)

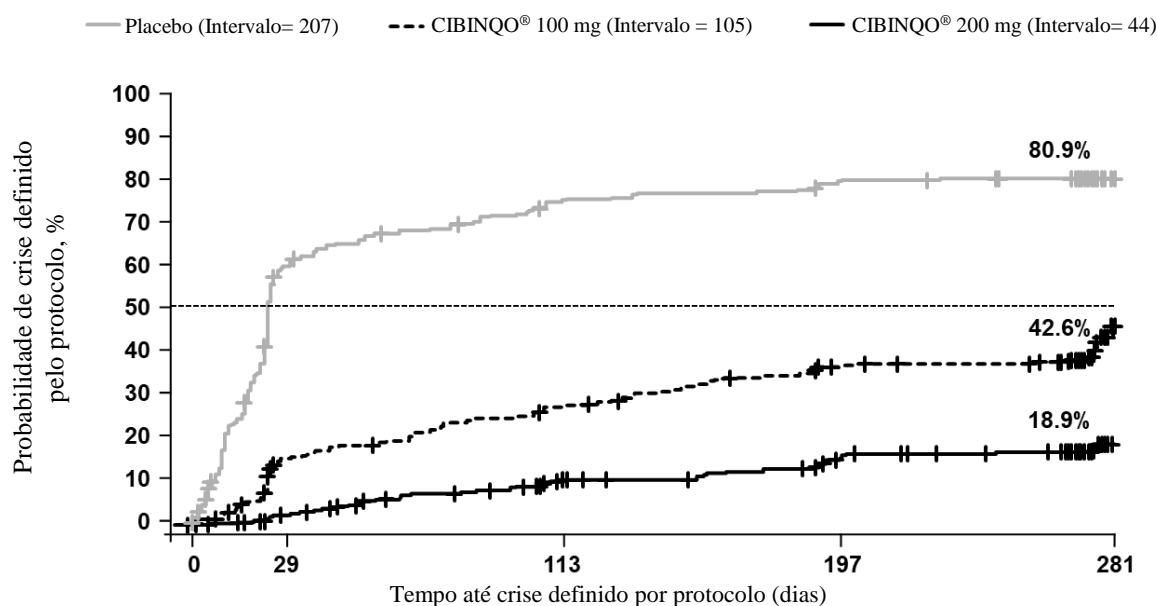
Abreviaturas: CBQ=CIBINQO®; IC=intervalo de confiança; EASI=Índice de Área e Gravidade do Eczema; IGA=Avaliação Global do Investigador; N=número de pacientes randomizados; PP-NRS=Pico da Escala Numérica de Avaliação do Prurido.

^a. Os respondedores de IGA foram pacientes com pontuação IGA de claro (0) ou quase claro (1) (em uma escala de 5 pontos) e uma redução da linha de base de ³ 2 pontos.

^b. Os respondedores ao EASI-75 foram pacientes com $\geq 75\%$ de melhora no EASI desde o início.

^c. Os respondedores PP-NRS4 foram pacientes com ≥ 4 pontos de melhora no PP-NRS desde o início.

Figura 4. Tempo até crise - definido pelo protocolo



CIBINQO® usado em monoterapia

Definição de crise pelo protocolo=Uma perda de pelo menos 50% da resposta EASI na Semana 12 e uma pontuação IGA de 2 ou superior.

Multiplicidade controlada $p < 0,0001$ 200 mg *versus* placebo; 100 mg *versus* placebo; 200 mg *versus* 100 mg.

Uma análise multivariada foi realizada para identificar preditores de diminuir com sucesso a dose de 200 mg para 100 mg e permanecer livre de crises por pelo menos 12 semanas após a diminuição da dose. Nessa análise, os pacientes que não receberam agentes sistêmicos anteriores (OR 1,8, IC 95%: 1,2, 2,6) e pacientes que tiveram $\leq 50\%$ de envolvimento da BSA antes de iniciar abrocitinibe (OR 1,8, IC 95%: 1,2, 2,6) tiveram quase duas vezes mais probabilidade de permanecer livre de crises definidas pelo protocolo do que aqueles que receberam agentes sistêmicos anteriores e que tiveram $> 50\%$ de envolvimento da BSA.

População pediátrica

A eficácia e segurança de CIBINQO® como monoterapia foram avaliadas em 2 estudos de Fase 3 randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (MONO-1, MONO-2) que incluíam 124 pacientes com idade entre 12 e 18 anos. A eficácia e a segurança também foram avaliadas em um estudo aberto de indução e retirada

randomizada (REGIMEN), que incluiu 246 pacientes com 12 a menos de 18 anos de idade. Nesses estudos, os resultados no subgrupo de adolescentes foram consistentes com os resultados da população geral do estudo.

A eficácia e segurança de CIBINQO® em combinação com terapia tópica medicamentosa de base foi avaliada no estudo TEEN, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de Fase 3. O estudo incluiu 285 pacientes com 12 a menos de 18 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave definida por pontuação IGA ≥ 3 , pontuação EASI ≥ 16 , envolvimento de BSA $\geq 10\%$ e PP-NRS ≥ 4 na consulta inicial antes da randomização. Os pacientes que tiveram uma resposta inadequada prévia ou que receberam terapia sistêmica foram elegíveis para inclusão.

Características base

No TEEN, em todos os grupos de tratamento, 49,1% eram do sexo feminino, 56,1% eram caucasianos, 33,0% eram asiáticos e 6,0% eram pacientes negros. A idade mediana foi de 15 anos e a proporção de pacientes com dermatite atópica grave (IGA de 4) foi de 38,6%.

Tabela 6. Resultados de eficácia de CIBINQO® em adolescentes (TEEN)

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

Abreviaturas: CBQ=CIBINQO®; IC=intervalo de confiança; EASI=Índice de Área e Gravidade do Eczema; IGA=Avaliação Global do Investigador; N=número de pacientes atendidos; PBO=placebo; PP-NRS=Escala Numérica de Avaliação do Pico de Prurido.

^a. Os respondedores de IGA foram pacientes com pontuação IGA de claro (0) ou quase claro (1) (em uma escala de 5 pontos) e uma redução da linha de base de ≥ 2 pontos.

^b. Os respondedores ao EASI-75 foram pacientes com $\geq 75\%$ de melhora no EASI desde o início.

^c. Os respondedores PP-NRS4 foram pacientes com ≥ 4 pontos de melhora no PP-NRS desde o início.

^d. CIBINQO® usado em combinação com terapia tópica medicamentosa.

^e. Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade *versus* placebo.

Entre os pacientes adolescentes que obtiveram resposta após 12 semanas de tratamento e entraram no estudo de extensão de longo prazo EXTEND, a maioria dos pacientes manteve sua resposta na Semana 96 do tratamento cumulativo para ambas as doses de abrocitinibe [62% e 78%, para resposta de IGA (0 ou 1), 89% e 93% para EASI-75, e 77% e 76% para PP-NRS4] com 100 mg e 200 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Entre os pacientes adolescentes que não obtiveram resposta após 12 semanas de tratamento e iniciaram o EXTEND, uma proporção de pacientes alcançou resposta de início tardio na Semana 24 (da linha de base) do tratamento continuado com ambas as doses de abrocitinibe [34% e 28% para resposta de IGA (0 ou 1) e 41% e 55% para EASI-75] com 100 mg e 200 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Referências bibliográficas

1. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):255-266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7. PMID: 32711801.
2. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, DiBonaventura M, Nduaka C, Rojo R. Efficacy and Safety of abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):863-873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406. PMID: 32492087; PMCID: PMC7271424.
3. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE



COMPARE Investigators. abrocitinib *versus* Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.

4. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, Gubelin W, Simpson EL, Valenzuela F, Criado PR, Lebwohl MG, Feeney C, Khan T, Biswas P, DiBonaventura M, Valdez H, Cameron MC, Rojo R. abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2022 Jan;86(1):104-112. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34416294.

5. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, Yao Z, Takahashi H, Barbarot S, Feeney C, Zhang F, DiBonaventura M, Rojo R, Valdez H, Chan G. Efficacy and Safety of abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021 Oct 1;157(10):1165-1173. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2830. Erratum in: JAMA Dermatol. 2021 Oct 1;157(10):1246. PMID: 34406366; PMCID: PMC8374743

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

CIBINQO® é um inibidor da Janus quinase (JAK) 1. As JAKs são enzimas intracelulares que transmitem sinais resultantes da interação do receptor da citocina ou fator de crescimento na membrana celular para influenciar os processos celulares da hematopoiese e a função imunológica das células. Os JAKs fosforilam e ativam Transdutores de Sinais e Ativadores de Transcrição (STATs), os quais modulam a atividade intracelular, inclusive a expressão gênica. A inibição de JAK1 modula as vias de sinalização impedindo a fosforilação e ativação de STATs.

No ensaio bioquímico, o abrocitinibe tem seletividade para JAK1 sobre as outras 3 isoformas JAK2 (28 vezes), JAK3 (> 340 vezes) e tirosina quinase 2 (TYK 2, 43 vezes). Em ambientes celulares, este inibe preferencialmente a fosforilação de STAT induzida por citocina por pares de sinalização envolvendo JAK1 e poupa a sinalização por JAK2/JAK2 ou pares JAK2/TYK2. A relevância da inibição de enzimática seletiva de JAK específicas para efeito clínico não é conhecido atualmente.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com CIBINQO® foi associado à redução dose-dependente nos marcadores séricos de inflamação, incluindo proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP), interleucina-31 (IL-31) e quimiocina do timo regulada por ativação (TARC). Essas alterações retornaram próximo ao valor basal em 4 semanas após a descontinuação do medicamento.

A contagem média absoluta de linfócitos aumentou 2 semanas após o início do tratamento com abrocitinibe e retornou à linha de base no 9º mês de tratamento. A maioria dos pacientes manteve uma contagem absoluta de linfócitos (ALC) dentro do intervalo de referência. O tratamento com abrocitinibe foi associado a um aumento relacionado à dose nas contagens de células B e uma diminuição relacionada à dose nas contagens de células NK. O significado clínico dessas alterações nas contagens de células B e NK é desconhecido.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Efeitos dos alimentos

O abrocitinibe é bem absorvido, com mais de 91% de extensão de absorção oral e biodisponibilidade oral absoluta de aproximadamente 60%. A absorção oral de abrocitinibe é rápida e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 hora. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de abrocitinibe são alcançadas dentro de 48 horas após a administração uma vez ao dia. A concentrações máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e a área sob a curva (ASC) do abrocitinibe aumentaram proporcionalmente até a dose 400 mg. A coadministração de CIBINQO® com uma refeição rica em gorduras não teve efeito clinicamente relevante na exposição ao abrocitinibe (a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ aumentaram aproximadamente 26% e 29%, respectivamente, e $T_{m\acute{a}x}$ foi prolongado



por 2 horas). Em estudos clínicos, CIBINQO® foi administrado independentemente de alimentos (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de abrocitinibe é de cerca de 100 L. Aproximadamente 64%, 37% e 29% do abrocitinibe circulante e seus metabólitos ativos M1 e M2, respectivamente, ligam-se às proteínas plasmáticas. O abrocitinibe e seus metabólitos ativos se distribuem igualmente entre os glóbulos vermelhos e o plasma.

Metabolismo

O metabolismo do abrocitinibe é mediado por várias enzimas CYP: CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) e CYP2B6 (~6%). Em um estudo radiomarcado em humanos, o abrocitinibe foi a espécie circulante mais prevalente, com 3 metabólitos polares mono-hidroxilados identificados como M1 (3-hidroxipropil), M2 (2-hidroxipropil) e M4 (pirrolidinona pirimidina). Dos 3 metabólitos em circulação, M1 e M2 têm perfil inibitório de JAK semelhante ao do abrocitinibe; enquanto o M4 é farmacologicamente inativo. A atividade farmacológica de abrocitinibe pode ser atribuída à exposição não ligada da molécula original (~60%), além de M1 (~10%) e M2 (~30%) na circulação sistêmica. A soma das exposições não ligadas do abrocitinibe, M1 e M2, cada uma expressa em unidades molares e ajustada para potências relativas, é referida como a porção ativa do abrocitinibe.

In vitro, o abrocitinibe ou seus metabólitos não foram inibidores ou indutores significativos das enzimas CYP (CYP2C8, CYP2C9 e CYP2D6) ou de uridina difosfato glucuroniltransferases (UGTs) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). O abrocitinibe ou seus metabólitos em concentrações clinicamente significativas não são inibidores do transportador de ânions orgânicos (OAT)3, transportador de cátions orgânicos (OCT)1, proteína de extrusão de compostos de toxina e multidrogas (MATE)1/2K e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), polipeptídeo transportador de ânions (OATP) 1B1/1B3, bomba de exportação de sais biliares (BSEP), OAT1 ou OCT2.

Eliminação

A meia-vida de eliminação do abrocitinibe é de cerca de 5 horas. O abrocitinibe é eliminado principalmente por mecanismos de depuração metabólica, com menos de 1% da dose excretada na urina em forma inalterada. Os metabólitos do abrocitinibe, M1, M2 e M4 são excretados predominantemente pela urina e são substratos do transportador OAT3.

Populações especiais

Peso corporal, sexo, genótipo, raça e idade

Peso corporal, sexo, genótipo de CYP2C19/2C9, raça, e idade não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição ao abrocitinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Adolescentes (entre 12 e 18 anos de idade)

Com base na análise farmacocinética das populações, não houve diferença clinicamente significativa nas exposições médias de abrocitinibe no estado de equilíbrio em pacientes adolescentes comparados a adultos com seus pesos corporais típicos.

População pediátrica (menor de 12 anos de idade)

A farmacocinética de abrocitinibe em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Insuficiência renal

Em um estudo de insuficiência renal, pacientes com insuficiência renal grave (Taxa de filtração glomerular – (eGFR) < 30 mL/min) e moderada (eGFR de 30 a < 60 mL/min) tiveram aproximadamente 191% e 110% de aumento na ASC_{inf} da porção ativa, respectivamente, em comparação com pacientes com função renal normal (eGFR ≥ 90 mL/min; consulte o item 8. Posologia e Modo de Usar). A farmacocinética do abrocitinibe não foi determinada em pacientes com insuficiência renal leve, no entanto, com base nos resultados observados em outros grupos, espera-se um aumento de até 70% na exposição da porção ativa em pacientes com insuficiência renal leve (eGFR 60 a < 90). mL/min). O aumento de até 70% não é clinicamente significativo, pois a eficácia e segurança de abrocitinibe em pacientes com dermatite atópica com insuficiência renal leve (n=756) foi



comparável à população geral nos estudos clínicos de Fase 2 e 3. Com base nesses resultados, não se espera um aumento clinicamente significativo da porção ativa do abrocitinibe em pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina de 60 a < 90 mL/min). A taxa de filtração glomerular foi estimada em cada paciente por meio da fórmula de Modificação da dieta na doença renal (MDRD).

CIBINQO® não foi estudado em pacientes com doença renal terminal em terapia de substituição renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Em estudos clínicos de Fase 3, CIBINQO® não foi avaliado em pacientes com dermatite atópica com valor basal de depuração da creatinina inferior a 40 mL/min.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) e moderada (Child Pugh B) tiveram, respectivamente, uma diminuição de cerca de 4% e um aumento de 15% na ASC_{inf} da porção ativa em comparação com pacientes com função hepática normal. Essas alterações não são clinicamente significativas e não há necessidade de ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Em estudos clínicos, CIBINQO® não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C), nem em pacientes com teste positivo para hepatite C ou hepatite B ativa.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Genotoxicidade

CIBINQO® não se mostrou mutagênico em ensaios de mutagenicidade bacteriana (ensaio de Ames). Embora CIBINQO® tenha se mostrado aneugênico no ensaio de micronúcleo in vitro TK6, CIBINQO® não é aneugênico nem clastogênico com base nos resultados do ensaio de micronúcleo de medula óssea de rato in vivo.

Carcinogenicidade

Não foram observadas evidências de tumorigenicidade em camundongos Tg.rasH2 de 6 meses que receberam CIBINQO® em doses orais de até 75 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia em fêmeas e machos, respectivamente. No estudo de carcinogenicidade oral de 2 anos, CIBINQO® resultou em uma incidência estatisticamente mais elevada de timomas benignos em ratas com exposição maior ou igual a 2,8 vezes a ASC humana não ligada a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de 200 mg. Não foram observadas evidências de tumorigenicidade relacionada a CIBINQO® após a administração oral de CIBINQO® em ratas com exposição igual a 0,6 vez a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg ou em ratos machos com exposição igual a 14 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

CIBINQO® não teve efeitos na fertilidade de ratos machos ou na espermatogênese em doses de até 70 mg/kg/dia com exposição igual a 26 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg. CIBINQO® teve efeitos na fertilidade de ratas fêmea (menor índice de fertilidade, corpos lúteos e locais de implantação) em exposição igual a 29 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg e maior perda pós-implantação com exposição maior ou igual a 11 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg. Os efeitos na fertilidade foram revertidos um mês após a interrupção da administração de CIBINQO®. Não foram notados efeitos na fertilidade feminina com exposição igual a 2 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg.

Não foram observadas malformações fetais em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos ou coelhos. Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhas, a administração oral de CIBINQO® durante os Dias 7 ao 19 de gestação não teve efeitos na sobrevivência embriofetal ou no desenvolvimento morfológico fetal em exposição igual a 4 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg. CIBINQO® resultou em aumento na incidência de ossificação retardada das falanges dos membros anteriores em exposição igual a 4 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg.

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratas prenhas, a administração oral de CIBINQO® durante os Dias 6 ao 17 de gestação resultou no aumento da letalidade embriofetal com exposição igual a 17 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg. Não foi observada letalidade embriofetal em ratas prenhas com administração oral de CIBINQO® durante a organogênese em exposição igual a 11 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg. CIBINQO® resultou em um aumento na incidência de variações esqueléticas de encurtamento da 13ª costela em exposição maior ou igual a 11 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg, bem como uma diminuição dos processos ventrais, costelas espessadas e metatarso não ossificado em



exposição igual a 17 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg. Não foram observadas variações esqueléticas em ratos em exposição igual a 4,8 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas prenhas, a administração oral de CIBINQO® entre o Dia 6 de gestação até o Dia 21 de lactação resultou em distocia, com parto prolongado, e prole com peso fetal reduzido em exposição igual a 11 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg e menor sobrevivência pós-natal em exposição igual a 17 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg. Não foi observada toxicidade materna ou de desenvolvimento em genitoras ou proles com exposição igual a 2,4 vezes a ASC humana não ligada a DMRH de 200 mg.

A administração de abrocitinibe em ratos jovens começando no Dia 21 pós-natal e mais velhos (comparável a um humano de 2 anos de idade e mais velho) não foi associada a achados ósseos microscópicos ou macroscópicos. A administração de abrocitinibe em ratos juvenis começando no Dia 10 pós-natal (comparável a um bebê humano com 3 meses de idade) resultou em achados ósseos macroscópicos e microscópicos adversos, incluindo má rotação dos pés, fraturas e/ou anormalidades da cabeça femoral.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CIBINQO® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abrocitinibe ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções/ infecções graves

Foram relatadas infecções graves em pacientes tratados com CIBINQO®. As infecções graves mais frequentes em estudos clínicos foram herpes simples, herpes-zóster e pneumonia (vide item 9. Reações Adversas).

Os riscos e benefícios do tratamento com CIBINQO® devem ser cuidadosamente considerados para pacientes:

- com infecção crônica ou recorrente
- que foram expostos à tuberculose (TB)
- com histórico de infecção grave ou oportunista
- que residiram ou viajaram em áreas endêmica de TB ou micoses endêmicas; ou
- com condições subjacentes que podem predispor à infecção.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento com CIBINQO®. Um paciente que desenvolve uma nova infecção durante o tratamento com CIBINQO® deve ser submetido a um teste diagnóstico imediato e completo e a terapia adequada deve ser iniciada. O paciente deverá ser monitorado de perto e a terapia com CIBINQO® deverá ser interrompida se o paciente não responder à terapia padrão.

- **Tuberculose**

A tuberculose foi observada em estudos clínicos com abrocitinibe. Os pacientes devem ser investigados quanto a presença de tuberculose (TB) antes de iniciar a terapia com CIBINQO®; deve-se considerar triagens anuais para pacientes que estão em áreas altamente endêmicas para TB. CIBINQO® não deve ser administrado a pacientes com TB ativa. Para pacientes com novo diagnóstico de TB latente ou TB latente prévia não tratada, deve ser iniciada terapia preventiva para TB latente antes do início de CIBINQO®.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

- **Reativação viral**

Foi relatada reativação viral, incluindo reativação do vírus da herpes (ex.: herpes-zóster, herpes simples), em estudos clínicos (vide item 9. Reações Adversas). O índice de infecção por herpes-zóster foi mais alta em pacientes que foram tratados com 200 mg, de 65 anos de idade ou mais, com histórico médico de herpes-zóster, com ALC confirmado $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes do evento e pacientes com dermatite atópica grave no início do



estudo (vide item 9. Reações Adversas). Se um paciente desenvolver herpes-zóster, a interrupção temporária do tratamento pode ser considerada até que o episódio se resolva.

A triagem de hepatite viral deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes de se iniciar a terapia e durante a terapia com CIBINQO®. Pacientes com evidência de hepatite B ou hepatite C ativa (PCR positivo para hepatite C) foram excluídos dos estudos clínicos (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Pacientes com antígeno de superfície negativo para hepatite B, anticorpo de núcleo positivo para hepatite B e anticorpo de superfície positivo para hepatite B foram testados para o DNA do vírus da hepatite B (VHB). Pacientes com DNA do VHB acima do limite inferior de quantificação (LLQ) foram excluídos. Pacientes com DNA do VHB negativo ou abaixo do LLQ podiam iniciar o tratamento com CIBINQO®; esses pacientes tiveram o DNA do VHB monitorado. Se o DNA do VHB for detectado, um hepatologista deverá ser consultado.

Vacinação

Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação em pacientes recebendo CIBINQO®. O uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado durante ou imediatamente antes do tratamento. Antes de iniciar CIBINQO®, recomenda-se que os pacientes sejam atualizados sobre todas as imunizações, incluindo vacinações profiláticas contra herpes-zóster, de acordo com as diretrizes atuais de imunização.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) foram relatados em pacientes que estavam recebendo inibidores da Janus quinase (JAK) incluindo abrocitinibe (vide item 9. Reações Adversas).

Em um grande estudo randomizado controlado com o medicamento tofacitinibe (outro inibidor de JAK) em pacientes com artrite reumatoide de 50 anos ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, uma taxa mais alta de TEV dependente da dose, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) foi observada com tofacitinibe em comparação com outros medicamentos, da classe dos inibidores de TNF.

CIBINQO® deve ser usado com cautela em pacientes com risco de TVP/EP. Os fatores de risco que devem ser considerados para determinar o risco de TVP/EP incluem idade ≥ 65 anos, tabagismo de longo prazo, malignidade atual [excluindo câncer de pele não melanoma (CPNM)], histórico médico de TVP/EP, transtorno protrombótico, uso de contraceptivos hormonais combinados ou terapia de reposição hormonal, pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, ou imobilização prolongada. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com abrocitinibe para avaliar alterações no risco de TEV.

Avalie prontamente os pacientes com sinais e sintomas de TEV e descontinue o abrocitinibe em pacientes com suspeita de TEV, independentemente da dose.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE)

MACE foram observados em pacientes tomando abrocitinibe.

Em um grande estudo randomizado controlado com o medicamento tofacitinibe (outro inibidor de JAK) em pacientes com artrite reumatoide de 50 anos ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, uma taxa mais alta de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), definidos como morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) não fatal e acidente vascular cerebral não fatal foram observados com tofacitinibe em comparação com os inibidores de TNF.

Portanto, em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes atuais de longo tempo ou ex-fumantes por longo tempo e pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular, o abrocitinibe deve ser usado com cautela.

Malignidade [excluindo câncer de pele não melanoma (CPNM)]

Linfoma e outras malignidades foram relatados em pacientes recebendo inibidores de JAK, incluindo abrocitinibe.



Em um grande estudo randomizado controlado com o medicamento tofacitinibe (outro inibidor de JAK) em pacientes com artrite reumatoide de 50 anos ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, uma taxa mais alta de malignidades, particularmente câncer de pulmão, linfoma e câncer de pele não melanoma (CPNM) foi observado com tofacitinibe em comparação com os inibidores de TNF.

Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes atuais de longo tempo ou ex-fumantes por longo tempo, ou com outros fatores de risco de malignidade (por exemplo, malignidade atual ou histórico de malignidade), o abrocitinibe deve ser usado com cautela.

Câncer de pele não melanoma

CPNM foram relatados em pacientes recebendo abrocitinibe. O exame periódico da pele é recomendado para todos os pacientes, particularmente aqueles com risco aumentado de câncer de pele.

Anomalias hematológicas

Contagem absoluta de linfócitos (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmada e contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ foram observadas em menos de 0,5% dos pacientes em estudos clínicos (vide item 9. Reações Adversas). O tratamento com CIBINQO® não deve ser iniciado em pacientes com contagem de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou valor de hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$ (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Hemograma completo deve ser monitorado 4 semanas após o início da terapia com CIBINQO® e, posteriormente, de acordo com o tratamento de rotina do paciente (Tabela 7).

Lipídios

Em pacientes tratados com CIBINQO®, foi relatado um aumento dose-dependente nos parâmetros lipídicos séricos (vide item 9. Reações Adversas). Os parâmetros lipídicos devem ser avaliados aproximadamente 4 semanas após o início da terapia com CIBINQO® e, posteriormente, de acordo com o risco de doença cardiovascular (ver Tabela 7). O efeito desses aumentos nos parâmetros lipídicos na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado. Pacientes com parâmetros lipídicos anormais devem ser monitorados e tratados de acordo com as diretrizes clínicas, devido aos riscos cardiovasculares conhecidos associados à hiperlipidemia. Se o abrocitinibe for escolhido, as intervenções para controlar as concentrações lipídicas devem ser implementadas de acordo com as diretrizes clínicas.

Condições imunossupressoras ou uso de medicamentos imunossupressores

Pacientes com imunodeficiência ou um parente de primeiro grau com imunodeficiência hereditária foram excluídos dos estudos clínicos e não há informações disponíveis sobre esses pacientes.

A combinação com medicamentos biológicos, imunossupressores potentes como a ciclosporina ou outros inibidores da Janus quinase (JAK) não foi estudada. Seu uso concomitante com abrocitinibe não é recomendado, pois não pode ser excluído o risco de imunossupressão aditiva.

Monitoramento laboratorial

Tabela 7. Diretriz de monitoramento laboratorial

Medição laboratorial	Diretriz de monitoramento	Ação
Hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, contagem absoluta de linfócitos (ALC), contagem absoluta de neutrófilos (CAN) e hemoglobina (Hb)	Antes do início do tratamento, 4 semanas após o início e posteriormente de acordo com o manejo de rotina do paciente.	Plaquetas: O tratamento deve ser descontinuado se a contagem de plaquetas for $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		ALC: O tratamento deve ser interrompido se ALC for $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ e pode ser reiniciado quando ALC retornar acima desse valor. O tratamento deve ser descontinuado se confirmado.
		CAN: O tratamento deve ser interrompido se o CAN for $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ e pode ser reiniciado quando o CAN retornar acima desse valor.

		Hb: O tratamento deve ser interrompido se a Hb for < 8 g/dL e pode ser reiniciado quando a Hb retornar acima desse valor.
Parâmetros lipídicos	Antes do início do tratamento, 4 semanas após o início e posteriormente de acordo com o risco de doença cardiovascular do paciente e diretrizes clínicas para hiperlipidemia.	Os pacientes devem ser monitorados de acordo com as diretrizes clínicas para hiperlipidemia.

Início do tratamento

O tratamento com CIBINQO® não deve ser iniciado em pacientes com contagem de plaquetas < $150 \times 10^3/\text{mm}^3$, contagem absoluta de linfócitos (ALC) < $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) < $1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou valor de hemoglobina < 8 g/dL.

Interrupção da dose

Caso um paciente desenvolva uma infecção grave, sepse ou infecção oportunista, deve-se considerar a interrupção de CIBINQO® até que a infecção seja controlada.

A interrupção da administração pode ser necessária para o manejo de anomalias laboratoriais, conforme descrito na Tabela 7.

Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, os pacientes devem ser instruídos a tomar a dose o quanto antes, a não ser que seja menos de 12 horas antes da próxima dose, nesse caso o paciente não deverá tomar a dose esquecida. Depois disso, deve-se retomar a dosagem no horário regular programado.

Idoso

Um total de 184 pacientes com 65 anos de idade ou mais foram incluídos nos estudos CIBINQO®. O perfil de segurança observado em pacientes idosos foi semelhante ao da população adulta com as seguintes exceções: uma proporção maior de pacientes com 65 anos de idade ou mais descontinuaram os estudos clínicos e tiveram maior probabilidade de ter eventos adversos graves em comparação com pacientes mais jovens; pacientes com 65 anos ou mais eram mais propensos a desenvolver baixos valores de plaquetas e ALC; a taxa de incidência de herpes-zóster em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos foi superior à dos pacientes mais jovens (vide item 9. Reações Adversas). Existem dados limitados em pacientes com idade superior a 75 anos.

Uso em pacientes com 65 anos de idade ou mais

Considerando o risco aumentado de MACE, malignidades, infecções graves e mortalidade por todas as causas em pacientes com 65 anos de idade ou mais, conforme observado em um grande estudo randomizado com o medicamento tofacitinibe (outro inibidor de JAK), o abrocitinibe deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser alertadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 1 mês após a dose final de CIBINQO®. Considere o planejamento e a prevenção gestacional para mulheres com potencial reprodutivo.

Gravidez

Os dados humanos limitados sobre o uso de abrocitinibe em gestantes não são suficientes para avaliar o risco de defeitos congênitos importantes ou aborto espontâneo associado ao medicamento. Em estudos de desenvolvimento embriofetal, a administração oral de abrocitinibe em ratas prenhas durante a organogênese resultou em toxicidade fetal em exposição igual a 17 vezes a ASC não ligada a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de 200 mg uma vez ao dia. Em estudos de desenvolvimento embriofetal, a administração oral de abrocitinibe a coelhas prenhas não resultou em toxicidade fetal em exposição igual a 4 vezes a ASC não ligada a DMRH de 200 mg. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas prenhas, a administração oral de abrocitinibe durante a gestação e durante a lactação resultou em menor sobrevivência pós-natal e menor peso corpóreo da prole em exposição maior ou igual a 11 vezes a ASC não ligada a DMRH de 200 mg uma vez ao dia.



(vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos). CIBINQO® não deve ser usado durante a gestação.

CIBINQO® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não há dados sobre a presença de abrocitinibe no leite humano, nos efeitos sobre o bebê amamentado ou no efeito sobre a produção de leite. O abrocitinibe foi secretado no leite de ratas lactantes. Não se pode excluir riscos a recém-nascidos/bebês e CIBINQO® não deve ser usado durante a lactação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Fertilidade

Com base nos resultados em ratos, a administração oral de CIBINQO® pode resultar em redução temporária da fertilidade em fêmeas com potencial reprodutivo. Estes efeitos na fertilidade de ratas foram revertidos 1 mês após a interrupção da administração oral de CIBINQO® (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

CIBINQO® tem efeito sedativo nulo ou insignificante. No entanto, os pacientes que apresentem tonturas após a ingestão de abrocitinibe devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas até que a tontura desapareça.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de outros medicamentos afetarem a farmacocinética de CIBINQO®

O abrocitinibe é metabolizado predominantemente pelas enzimas CYP2C19 e CYP2C9 e em menor grau pelas enzimas CYP3A4 e CYP2B6, e seus metabólitos ativos são excretados por via renal e são substratos do transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3). Portanto, a exposição do abrocitinibe e/ou dos seus metabólitos ativos pode ser afetada por medicamentos que inibam ou induzam fortemente a CYP2C19 ou a CYP2C9 ou inibam o transportador OAT3. Com base nesses resultados, os ajustes de dose, conforme apropriados, estão descritos no item 8. Posologia e Modo de Usar.

- **Coadministração com inibidores de CYP2C19/CYP2C9**

Quando CIBINQO® 100 mg foi administrado concomitantemente com fluvoxamina (forte inibidor da CYP2C19 e moderado da CYP3A) ou fluconazol (forte inibidor da CYP2C19 e moderado da CYP2C9 e da CYP3A), a extensão da exposição da porção ativa do abrocitinibe aumentou, respectivamente, 91% e 155% em comparação à administração isolada.

- **Coadministração com indutores de CYP2C19/CYP2C9**

A administração de CIBINQO® 200 mg após dosagem múltipla de rifampicina, um forte indutor de enzimas CYP, resultou na redução de aproximadamente 56% da exposição da porção ativa do abrocitinibe. Com base nos resultados da análise de PBPK, a indução moderada de enzimas CYP reduz a exposição da fração ativa de abrocitinibe em 44%.

- **Coadministração com inibidores de OAT3**

Quando CIBINQO® 200 mg foi administrado concomitantemente com probenecida, um inibidor do OAT3, a exposição da porção ativa do abrocitinibe aumentou em aproximadamente 66%. Isso não é clinicamente significativo e não há necessidade de ajuste de dose.

Coadministração com produtos que aumentam o pH gástrico.



O efeito da elevação do pH gástrico nas exposições da fração ativa do abrocitinibe não é clinicamente significativo e não é necessário ajuste de dose.

Quando abrocitinibe 200 mg foi administrado concomitantemente com famotidina 40 mg, um antagonista do receptor H₂, o pico e a extensão das exposições da fração ativa de abrocitinibe diminuíram em aproximadamente 82% e 20%, respectivamente. O efeito da elevação do pH gástrico com antiácidos ou inibidores da bomba de prótons (omeprazol) na farmacocinética do abrocitinibe não foi estudado e pode reduzir a absorção do abrocitinibe de maneira semelhante à observada com a famotidina.

Potencial de CIBINQO® afetar a farmacocinética de outros medicamentos

Não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo de CIBINQO® em estudos de interação medicamentosa com contraceptivos orais (ex.: etinilestradiol/levonorgestrel) ou com substratos de BCRP e OAT3 (ex.: rosuvastatina), MATE1/2K (ex.: metformina), CYP3A4 (ex.: midazolam), CYP1A2 (por exemplo, cafeína) e CYP2B6 (por exemplo, efavirenz). In vitro, o abrocitinibe é um inibidor da P-glicoproteína (P-gp). A coadministração de etexilato de dabigatrana (um substrato da P-gp) com uma dose única de CIBINQO® 200 mg aumentou a ASC_{inf} e a C_{máx} de dabigatrana em aproximadamente 53% e 40%, respectivamente, em relação à administração isolada. Deve-se ter cautela no uso concomitante de abrocitinibe com dabigatrana. O efeito do abrocitinibe na farmacocinética de outros substratos da P-gp não foi avaliado. Deve-se ter cautela, pois os níveis de substratos de P-gp com índice terapêutico estreito, como digoxina, podem aumentar.

In vitro, o abrocitinibe é um inibidor da enzima CYP2C19. A coadministração de abrocitinibe 200 mg uma vez ao dia com omeprazol 10 mg em dose única aumentou a AUC_{inf} e a C_{máx} do omeprazol em aproximadamente 189% e 134%, respectivamente, indicando que o abrocitinibe é um inibidor moderado da enzima CYP2C19. Deve-se ter cautela ao usar abrocitinibe concomitantemente com medicamentos de índice terapêutico estreito que são metabolizados principalmente pela enzima CYP2C19 (por exemplo, S-mefenitoína, clopidogrel).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CIBINQO® 50 mg, 100 mg e 200 mg de comprimidos revestidos devem ser armazenados em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e podem ser utilizados por 36 meses a partir da data de fabricação. Manter na embalagem original.

Após a abertura do frasco de CIBINQO®, o medicamento deve ser utilizado em até 45 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Os comprimidos revestidos por película de liberação imediata de CIBINQO® são fornecidos em dosagens de 50, 100 e 200 mg.

CIBINQO® 50 mg: comprimidos revestidos ovais, revestidos por película rosa, com a gravação “PFE” numa das faces e “ABR 50” na outra.

CIBINQO® 100 mg: comprimidos revestidos redondos, revestidos por película rosa, com a gravação “PFE” numa das faces e “ABR 100” na outra.

CIBINQO® 200 mg: comprimidos revestidos ovais, revestidos por película rosa, com a gravação “PFE” numa das faces e “ABR 200” na outra.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose inicial recomendada de CIBINQO® é de 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia com base nas características individuais do paciente:

- Uma dose inicial de 100 mg uma vez ao dia é recomendada para pacientes com maior risco de tromboembolismo venoso (TEV), evento cardiovascular adverso maior (MACE) e malignidade

(vide item 5. Advertências e Precauções). Se o paciente não responder adequadamente a 100 mg uma vez ao dia, a dose pode ser aumentada para 200 mg uma vez ao dia (ver abaixo).

- Uma dose de 200 mg uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes que não apresentam maior risco de TEV, MACE e malignidade ou para pacientes com uma resposta inadequada a 100 mg uma vez ao dia. Após o controle da doença, a dose deve ser reduzida para 100 mg uma vez ao dia. Se o controle da doença não for mantido após a redução da dose, o novo tratamento com 200 mg uma vez ao dia pode ser considerado.

A dose efetiva mais baixa para manutenção deve ser considerada. A descontinuação do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentam evidência de benefício terapêutico após 24 semanas.

CIBINQO® pode ser usado com ou sem terapias tópicas medicamentosas para dermatite atópica.

- **Início do tratamento**

O tratamento com CIBINQO® não deve ser iniciado em pacientes com contagem de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, contagem absoluta de linfócitos (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou valor de hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$ (vide item 5. Advertências e Precauções).

- **Interrupção da dose**

Caso um paciente desenvolva uma infecção grave, sepse ou infecção oportunista, deve-se considerar a interrupção de CIBINQO® até que a infecção seja controlada (vide item 5. Advertências e Precauções).

A interrupção da administração pode ser necessária para o manejo de anomalias laboratoriais, conforme descrito na Tabela 7 (vide item 5. Advertências e Precauções).

- **Doses esquecidas**

Se uma dose for esquecida, os pacientes devem ser instruídos a tomar a dose o quanto antes, a não ser que seja menos de 12 horas antes da próxima dose, nesse caso o paciente não deverá tomar a dose esquecida. Depois disso, deve-se retomar a dosagem no horário regular programado.

- **Interações medicamentosas**

Quando a dose recomendada for de 100 mg ou 200 mg de CIBINQO® uma vez ao dia, a dose deverá ser reduzida em 50% para 50 mg ou 100 mg uma vez ao dia, respectivamente, em pacientes que estejam tomando fortes inibidores do citocromo P450 (CYP) 2C19 (ex.: fluvoxamina, fluconazol). O uso de CIBINQO® não é recomendado concomitantemente com indutores moderados ou fortes das enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por exemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína) (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Populações especiais

- **Insuficiência renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, ou seja, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de 60 a $< 90 \text{ mL/min}$.

Em pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR 30 a $< 60 \text{ mL/min}$), a dose recomendada de CIBINQO® deve ser reduzida pela metade para 100 mg ou 50 mg uma vez ao dia (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Em pacientes com insuficiência renal grave (eGFR $< 30 \text{ mL/min}$), 50 mg uma vez ao dia é a dose inicial recomendada. A dose diária máxima é de 100 mg (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child Pugh B). CIBINQO® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **População idosa**

A dose inicial recomendada para pacientes com idade ≥ 65 anos é de 100 mg uma vez por dia (vide item 5. Advertências e Precauções).

- **População pediátrica**



A segurança e a eficácia de CIBINQO® em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de Usar

CIBINQO® deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, com ou sem alimentos, aproximadamente no mesmo horário do dia.

Para pacientes que sentem náusea enquanto estiverem tomando CIBINQO®, a ingestão com alimentos pode melhorar a náusea.

Engula os comprimidos de CIBINQO® inteiros e intactos com água. Não esmague, corte ou mastigue os comprimidos de CIBINQO®.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas (RAs) mais comumente relatadas que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com CIBINQO® em estudos controlados por placebo foram náusea (15,1%), cefaleia (7,9%), acne (4,8%), herpes simples (4,2%), vômito (3,5%), tontura (3,4%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (3,1%) e dor abdominal superior (2,2%). As reações adversas graves mais frequentes em pacientes com dermatite atópica foram infecções (vide item 5. Advertências e Precauções).

Lista tabulada de reações adversas

Um total de 3.850 pacientes foram tratados com CIBINQO® em estudos clínicos de dermatite atópica; entre eles, 3.052 pacientes (representando 7.059,5 pacientes-anos de exposição) foram integrados para análise de segurança, 2.017 pacientes com pelo menos 48 semanas de exposição. A análise de segurança integrada incluiu 1.999 pacientes recebendo uma dose constante de abrocitinibe 200 mg e 1.053 pacientes recebendo uma dose constante de 100 mg. Foram integrados cinco estudos controlados por placebo (703 pacientes com 100 mg uma vez ao dia, 684 pacientes com 200 mg uma vez ao dia e 438 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de CIBINQO® em comparação com placebo por até 16 semanas.

Tabela 8. Reações adversas ao medicamento (RAMs) por classe de sistema de órgãos e pela categoria de frequência do Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de sistema de órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Infecções e infestações		Herpes simples ^a Herpes-zóster ^b	Pneumonia
Distúrbio do sistema linfático e sanguíneo		Trombocitopenia	Linfopenia Neutropenia ^e
Distúrbio do metabolismo e da nutrição			Hiperlipidemia ^c
Distúrbio do sistema nervoso		Cefaleia Tontura	
Distúrbios vasculares			Tromboembolismo venoso ^d
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Vômitos Dor abdominal superior	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Acne	
Exames laboratoriais		Creatinofosfoquinase sérica elevada	

^a Herpes simples inclui herpes oral, herpes simples oftálmica, herpes genital e dermatite por herpes.

^b Herpes-zóster inclui herpes-zóster oftálmica.

^c Hiperlipidemia inclui dislipidemia e hipercolesterolemia.

^d Tromboembolismo venoso incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

^e Neutropenia inclui diminuição da contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

Experiência de Ensaios Clínicos

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A segurança do CIBINQO® foi avaliada em quatro ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo (2 monoterapia, 1 terapia combinada com corticosteroide tópico e 1 com variação de dose) e um estudo de extensão de longo prazo em indivíduos com dermatite atópica (DA) moderada a grave. Um total de 1.623 indivíduos com dermatite atópica moderada a grave foram tratados com CIBINQO® nesses ensaios clínicos, representando 1.428 pacientes-anos de exposição. Havia 634 indivíduos com pelo menos 1 ano de exposição ao CIBINQO®.

Nos ensaios clínicos controlados por placebo, um total de 1.198 indivíduos foram expostos a CIBINQO® com 608 indivíduos recebendo CIBINQO® 100 mg uma vez ao dia e 590 indivíduos recebendo CIBINQO® 200 mg uma vez ao dia por até 16 semanas. A idade mediana dos indivíduos foi de 33,0 anos, 124 indivíduos (8,1%) tinham 12 a menos de 18 anos e 94 indivíduos (6,1%) tinham 65 anos ou mais. A maioria dos sujeitos era branca (68,7%) e do sexo masculino (53,9%).

As reações adversas que ocorrem em $\geq 1\%$ em qualquer um dos grupos tratados e em uma taxa mais alta do que no grupo placebo são apresentadas na Tabela 9. Um total de 61 (5,1%) indivíduos tratados com CIBINQO® foram descontinuados dos estudos devido a reações adversas. O perfil de segurança do CIBINQO® na monoterapia e no(s) ensaio(s) combinado(s) foi (ram) semelhante(s).

Tabela 9. Reações Adversas de Ensaios Controlados por Placebo Relatados em $\geq 1\%$ dos Indivíduos Tratados com CIBINQO® com Dermatite Atópica Moderada a Grave e com Taxa Mais Alta que o Placebo por até 16 semanas

	Semanas 0-16		
	CIBINQO® 200 mg N=590 N (% ^a)	CIBINQO® 100 mg N=608 N (% ^a)	Placebo N=342 N (% ^a)
Nasofaringite	51(8,7)	75(12,4)	27(7,9)
Nausea	86(14,5)	37(6,0)	7(2,1)
Dor de cabeça	46(7,8)	36(6,0)	12(3,5)
Herpes simples ^b	25(4,2)	20(3,3)	6(1,8)
Aumento da creatinina fosfoquinase no sangue	17(2,9)	14(2,3)	5(1,5)
Tontura	17(2,9)	11(1,8)	3(0,9)
Infecção do trato urinário	13(2,2)	10(1,7)	4(1,2)
Fadiga	8(1,3)	10(1,6)	2(0,5)
Acne	28(4,7)	10(1,6)	0(0,0)
Vômito	19(3,2)	9(1,5)	3(0,9)
Impetigo	3(0,5)	9(1,5)	1(0,3)
Dor orofaríngea	6(1,0)	8(1,4)	2(0,6)
Hipertensão	5(0,8)	7(1,2)	2(0,7)
Influenza	6(1,1)	7(1,2)	0(0,0)
Gastroenterite	8(1,3)	7(1,1)	2(0,6)
Dermatite de contato	3(0,5)	6(1,1)	1(0,3)
Dor abdominal superior	11(1,9)	4(0,6)	0(0,0)
Desconforto abdominal	7(1,2)	3(0,5)	1(0,3)
Herpes zoster	7(1,2)	2(0,3)	0(0,0)
Trombocitopenia	9(1,5)	0(0,0)	0(0,0)

a. Porcentagens ajustadas ao tamanho do estudo

b. Herpes simples também inclui herpes oral, herpes oftálmica, dermatite por herpes, herpes genital.

Descrição das reações adversas selecionadas



- **Infecções**

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, foram relatadas infecções gerais em 27,4% dos pacientes tratados com placebo e em 34,9% e 34,8% dos pacientes tratados com CIBINQO® 100 mg e 200 mg, respectivamente. A maioria das infecções foi leve ou moderada.

A porcentagem de pacientes que relataram reações adversas relacionadas à infecção nos grupos de 200 mg e 100 mg em comparação com placebo foram: herpes simples (4,2% e 2,8% versus 1,4%), herpes-zóster (1,2% e 0,6% versus 0%), pneumonia (0,1% e 0,1% versus 0%). Herpes simples foi mais frequente em pacientes com história de herpes simples ou eczema herpético. A maioria dos eventos de herpes-zóster envolveu um único dermatomo e não foi grave.

Entre todos os pacientes tratados em estudos clínicos com esquemas de dose consistentes de CIBINQO® 100 mg ou 200 mg, incluindo o estudo de extensão de longo prazo, a taxa de incidência de todas as herpes-zóster em pacientes tratados com abrocitinibe 200 mg (4,15 por 100 pacientes-ano) foi maior do que a de pacientes tratados com 100 mg (2,50 por 100 pacientes-ano). As taxas de incidência de herpes-zóster também foram maiores para pacientes com 65 anos de idade ou mais (HR 1,67), pacientes com histórico médico de herpes-zóster (HR 2,95), pacientes com dermatite atópica grave no início do estudo (HR 1,17) e um ALC confirmado $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes do evento de herpes-zóster (HR 1,65) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, a taxa de infecções graves foi de 1,81 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com placebo, 3,32 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com 100 mg e 1,12 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com 200 mg. Entre todos os pacientes tratados em estudos clínicos com esquemas de dose consistentes de CIBINQO® 100 mg ou 200 mg, incluindo o estudo de extensão de longo prazo, a taxa de infecções graves foi de 2,00 por 100 pacientes-ano no grupo CIBINQO® 100 mg e 2,17 por 100 pacientes-ano no grupo CIBINQO® 200 mg. As infecções graves mais comumente relatadas foram herpes simples, herpes zóster e pneumonia (vide item 5. Advertências e Precauções).

- **Infecções oportunistas**

A maioria das infecções oportunistas observadas foram casos não graves de herpes zóster cutâneo em mais de um dermatomo. Entre todos os pacientes tratados em estudos clínicos com esquemas de dose de CIBINQO® 100 mg ou 200 mg, incluindo o estudo de extensão de longo prazo, a taxa de infecções por herpes zoster oportunistas foi 0,73 por 100 pacientes-ano no grupo CIBINQO® 100 mg e 0,90 por 100 pacientes-ano no grupo CIBINQO® 200 mg. A maioria dos casos de herpes zóster oportunista foi leve ou moderada.

- **Tromboembolismo venoso (TEV)**

Entre todos os pacientes tratados em estudos clínicos com esquemas de dose consistentes com CIBINQO® 100 mg ou 200 mg, incluindo o estudo de extensão de longo prazo, a taxa de EP foi 0,11 por 100 pacientes-ano no grupo CIBINQO® 100 mg e 0,22 por 100 pacientes-ano no grupo CIBINQO® 200 mg. A taxa de trombose venosa profunda (TVP) foi de 0,11 por 100 pacientes-ano no grupo CIBINQO® 100 mg e 0,04 por pacientes-ano no grupo CIBINQO® 200 mg (vide item 5. Advertências e Precauções).

- **Trombocitopenia**

Em estudos controlados com placebo, por até 16 semanas, o tratamento com CIBINQO® foi associado a uma diminuição na contagem de plaquetas relacionada à dose. Foram observados os efeitos máximos nas plaquetas em 4 semanas, período após o qual a contagem de plaquetas voltou ao valor basal, apesar da continuidade da terapia. Foi relatada contagem de plaquetas confirmada de $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ em 0,1% dos pacientes exposto a CIBINQO® 200 mg e nenhum paciente tratado com CIBINQO® 100 mg ou placebo. Entre todos os pacientes tratados em estudos clínicos com esquemas de dose de CIBINQO® 100 mg ou 200 mg, incluindo o estudo de extensão de longo prazo, a taxa de contagens de plaquetas confirmadas de $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ foi de 0,11 por 100 pacientes-ano para 200 mg e 0 por 100 pacientes-ano para 100 mg, a maioria ocorrendo na Semana 4. Pacientes com 65 anos de idade ou mais tiveram uma maior taxa de contagem de plaquetas $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vide item 5. Advertências e Precauções). Não houve pacientes adolescentes que desenvolveram contagens de plaquetas $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

- **Linfopenia**

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, ocorreu ALC confirmada de $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ em 2 pacientes (0,3%) tratados com CIBINQO® 200 mg e nenhum paciente tratado com CIBINQO® 100 mg ou



placebo. Ambos os casos ocorreram nas primeiras 4 semanas de exposição. Entre todos os pacientes tratados em estudos clínicos com esquemas de dose de CIBINQO® 100 mg ou 200 mg, incluindo a extensão de longo prazo, a taxa de ALC confirmada de $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ foi 0,34 por 100 pacientes-ano para 200 mg e 0,04 por 100 pacientes-ano para 100 mg, a taxa mais alta foi observada em pacientes com 65 anos de idade ou mais (vide item 5. Advertências e Precauções). Não houve pacientes adolescentes que desenvolveram $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$.

- **Neutropenia**

Dentre todos os pacientes tratados em estudos clínicos com regimes posológicos consistentes de CIBINQO® 100 mg ou 200 mg, incluindo o estudo de extensão de longo prazo, a taxa de incidência de CAN confirmada $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ foi de 0,02 por 100 pacientes-anos para 200 mg e 0 por 100 pacientes-anos para 100 mg.

- **Aumento de lipídios**

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, houve um aumento percentual relacionado à dose no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), no colesterol total e no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) em relação ao placebo na semana 4, que permaneceram elevados no período de tratamento até a consulta final. A alteração % mediana no LDL-c na Semana 4 foi de 9,1%, 4,9% e -2,8% em pacientes expostos a 200 mg, 100 mg e placebo, respectivamente. A % de alteração mediana no HDL-c na Semana 4 foi de 20,0%, 12,1% e 0% em pacientes expostos a 200 mg, 100 mg e placebo, respectivamente. Eventos relacionados à hiperlipidemia ocorreram em 0,4% dos pacientes expostos a CIBINQO® 100 mg, 0,6% dos pacientes expostos a 200 mg e 0% dos pacientes expostos ao placebo (vide item 5. Advertências e Precauções).

- **Aumento na creatinofosfoquinase (CPK)**

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, foram relatados eventos de aumento da CPK sérica ($> 5 \times$ limite superior da normalidade) em 3,8% dos pacientes tratados com 200 mg, 1,8% dos pacientes tratados com 100 mg de CIBINQO® e 1,8% dos pacientes tratados com placebo. A maior parte dos casos de aumento foi transitória e nenhum deles levou à descontinuação.

- **Náusea**

A náusea foi mais frequente na primeira semana de terapia com CIBINQO® e foi, no geral, solucionada com a continuidade da terapia. A duração mediana da náusea foi de 15 dias. A maioria dos casos foi de gravidade leve a moderada.

- **Descolamento da retina**

Nos estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, ocorreu descolamento de retina em 1 indivíduo (0,6 por 100 pacientes-ano) tratado com CIBINQO® 100 mg. Em todos os 5 ensaios clínicos, incluindo o ensaio de extensão de longo prazo, ocorreu descolamento de retina em 2 indivíduos (0,3 por 100 pacientes-ano) tratados com CIBINQO® 100 mg.

População pediátrica

Um total de 635 pacientes adolescentes (entre 12 e 18 anos de idade) foram tratados com abrocitinibe em estudos clínicos para dermatite atópica representando 1.785,7 pacientes-ano de exposição. O perfil de segurança de adolescentes observado nos estudos clínicos de dermatite atópica foi semelhante ao da população adulta.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

CIBINQO® foi administrado em estudos clínicos até uma dose oral única de 800 mg. Não há experiência com superdose de CIBINQO®. Não existe um antídoto específico para a superdose de CIBINQO®. Em caso de superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado em relação a sinais e sintomas de reações adversas. O tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Dados farmacocinéticos de dose oral única de até 800 mg em voluntários adultos saudáveis indicam que mais de 90% da dose administrada deverá ser eliminada dentro de 48 horas.



Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0491

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg Im Breisgau – Alemanha

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS08_v1

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/06/2026		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/06/2026		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
01/10/2025	1310059250	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/10/2025	1310059250	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 	VP/VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
09/06/2025	0774444258	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2024	1729355243	11107 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do Prazo de Validade do Medicamento	19/05/2025	<ul style="list-style-type: none"> CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
04/12/2024	1658846249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2024	1658846249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
22/08/2024	1152109243	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/08/2024	1152109243	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 	VP/VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							<ul style="list-style-type: none"> CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS 		
18/04/2024	0497757249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2024	0497757249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> RESULTADOS DE EFICÁCIA REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
04/07/2023	0684630231	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/07/2023	0684630231	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
26/06/2023	0651498236	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2021	2060253217	MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	26/06/2023	<ul style="list-style-type: none"> VERSÃO INICIAL 	VP/VPS	50 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 200 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30