

DATOS SOBRESALIENTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos datos sobresalientes no incluyen toda la información necesaria para usar CIBINQO de forma segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa de CIBINQO.

CIBINQO™ (abrocitinib) en tabletas, para uso oral
Aprobación Inicial en los Estados Unidos: 2022

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES (ECAM) y TROMBOSIS
Vea la información de prescripción completa para obtener el recuadro de advertencia completo.

- **Aumento en el riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y oportunistas graves que pueden conducir a hospitalización o muerte, entre estas tuberculosis (TB). Descontinúe el tratamiento con CIBINQO de ocurrir infección grave u oportunista. Debe hacerse prueba de detección de TB latente antes y durante la terapia; trate la TB latente antes del uso. Debe darse seguimiento a todos los pacientes por la posibilidad de TB activa durante el tratamiento, aun en pacientes con una prueba de TB latente negativa inicial. (5.1)**
- **Incidencia más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte cardiovascular súbita, con otro inhibidor de JAK vs. bloqueadores del TNF en pacientes con artritis reumatoide (AR). CIBINQO no está aprobado para usarse en pacientes con AR. (5.2)**
- **Han ocurrido neoplasias malignas con CIBINQO. Incidencia más alta de linfomas y cánceres de pulmón con otro inhibidor de JAK vs. bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.3)**
- **Ha ocurrido ECAM con CIBINQO. Incidencia más alta de ECAM (que se define como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y derrame cerebral) con otro inhibidor de JAK vs. bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.4)**
- **Ha ocurrido trombosis con CIBINQO. Aumento en la incidencia de embolia pulmonar, trombosis venosa y arterial con otro inhibidor de JAK vs. bloqueadores del TNF. (5.5)**

CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES

Indicaciones y Uso (1)	02/2023
Dosis y Administración (2.2, 2.3, 2.4, 2.5)	12/2023

INDICACIONES Y USO

CIBINQO es un inhibidor de la cinasa de Janus (JAK, en inglés) indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con dermatitis atópica de moderada a severa, refractaria cuya enfermedad no se controla de manera adecuada con otros productos farmacológicos sistémicos, incluidos biológicos, o cuando el uso de dichas terapias no es aconsejable. (1)

Limitación de Uso: CIBINQO no está recomendado para usarse en combinación con otros inhibidores de JAK, inmunomoduladores biológicos ni con otros inmunosupresores.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Para pruebas, evaluaciones y procedimientos recomendados antes del inicio de CIBINQO, vea la Información de Prescripción Completa. (2.1)
- La dosis recomendada es 100 mg por vía oral una vez al día. (2.2)
- La dosis de 200 mg por vía oral una vez al día se recomienda en pacientes que no responden a 100 mg una vez al día. (2.2)
- Insuficiencia renal moderada: 50 mg una vez al día o 100 mg una vez al día en pacientes que no responden a 50 mg una vez al día. (2.3)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*
ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES y TROMBOSIS

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**
 - 2.1 Pruebas, Evaluaciones y Procedimientos Recomendados Antes del Inicio del Tratamiento
 - 2.2 Dosis Recomendada
 - 2.3 Dosis Recomendada en Pacientes con Insuficiencia Renal o Insuficiencia Hepática
 - 2.4 Dosis Recomendada en Metabolizadores Lentos del CYP2C19
 - 2.5 Modificaciones de la Dosis Debido a Tratamiento de Inhibidores Potentes
 - 2.6 Descontinuación del Tratamiento Debido a Infecciones Graves o Reacciones Adversas Hematológicas
 - 2.7 Instrucciones para la Administración
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Infecciones Graves
 - 5.2 Mortalidad
 - 5.3 Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos
 - 5.4 Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores
 - 5.5 Trombosis
 - 5.6 Anomalías de las Pruebas de Laboratorio
 - 5.7 Inmunizaciones
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

- Metabolizadores lentos del CYP2C19: 50 mg una vez al día o 100 mg una vez al día en pacientes que no responden a 50 mg una vez al día. (2.4)
- Para modificaciones en la dosis por ciertas reacciones, vea la Información de Prescripción Completa. (2.6)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Tabletas de CIBINQO: 50 mg, 100 mg y 200 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Terapias antiplaquetarias excepto por dosis bajas de aspirina (≤ 81 mg diarios), durante los primeros 3 meses de tratamiento. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Anomalías de Pruebas de Laboratorio:** Se recomienda monitorización de las pruebas de laboratorio debido al potencial de cambios en plaquetas, linfocitos y lípidos. (5.6)
- **Inmunizaciones:** Evite el uso de vacunas atenuadas antes, durante e inmediatamente después del tratamiento de CIBINQO. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ con CIBINQO 100 mg) son nasofaringitis, náusea, dolor de cabeza, herpes simple, aumento de creatina fosfocinasa sérica, mareo, infección del tracto urinario, cansancio, acné, vómitos, impétigo, dolor orofaríngeo, hipertensión, influenza, gastroenteritis y dermatitis de contacto. (6.1)

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ con CIBINQO 200 mg y mayores que con CIBINQO 100 mg) son náusea, dolor de cabeza, herpes simple, aumento de creatinina fosfocinasa sérica, mareo, infección del tracto urinario, acné, vómitos, gastroenteritis, dolor abdominal superior, incomodidad abdominal, herpes zóster y trombocitopenia. (6.1)

Para notificar la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o acceda www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

- **Inhibidores potentes de CYP2C19:** La dosis recomendada es 50 mg diarios o 100 mg una vez al día en pacientes que no responden a 50 mg una vez al día. (2.5, 7.1)
- **Inhibidores de moderados a potentes de CYP2C19 y CYP2C9, o inductores potentes de CYP2C19 o CYP2C9:** Evite el uso concomitante. (7.1)
- **El sustrato de la P-gp, cuando cambios menores en la concentración pueden causar toxicidades graves o mortales:** Monitoree o ajuste la dosis del sustrato de la P-gp. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Lactancia:** No se recomienda la lactancia. (8.2)
- **Insuficiencia Renal:** Evite el uso en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal. (8.6)
- **Insuficiencia Hepática:** Evite el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa. (8.7)

Vea el número 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado en: 02/2023

- 7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS**
 - 7.1 Efectos de Otros Medicamentos en CIBINQO
 - 7.2 Efectos de CIBINQO en Otros Medicamentos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo
 - 8.4 Uso Pediátrico
 - 8.5 Uso Geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia Renal
 - 8.7 Insuficiencia Hepática
 - 8.8 Metabolizadores Lentos del CYP2C19
- 10 SOBREDOSIS**
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de Acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 12.5 Farmacogenómica
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES y TROMBOSIS

Infecciones graves

Los pacientes tratados con CIBINQO pueden correr un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden conducir a hospitalización o muerte. Las infecciones graves más frecuentes informadas con CIBINQO fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía [vea Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)].

De desarrollarse una infección grave u oportunistas, descontinúe CIBINQO y controle la infección.

Infecciones notificadas a causa de inhibidores de la cinasa de Janus (JAK) usados para tratar enfermedades inflamatorias:

- Tuberculosis activa, que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Haga pruebas para detectar TB latente antes y durante la terapia; trate la TB latente antes del uso. Ofrezca vigilancia a todos los pacientes por la posibilidad de TB activa durante el tratamiento, aún en pacientes con una prueba de TB latente negativa inicial.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluidas criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales, incluido herpes zóster y otras infecciones debidas a patógenos oportunistas.

Evite el uso de CIBINQO en pacientes con infección grave y activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO deben considerarse detenidamente antes de iniciar la terapia en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes.

Los pacientes deben ser vigilados minuciosamente por el posible desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con CIBINQO, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes con una prueba negativa para la infección de tuberculosis latente antes del inicio de la terapia [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

Mortalidad

En un estudio de seguridad amplio, aleatorizado, poscomercialización en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular para comparar otro inhibidor de JAK con el tratamiento de bloqueadores de TNF, se observó una incidencia más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte cardiovascular súbita, con el inhibidor de JAK. CIBINQO no está aprobado para el uso en pacientes con AR [vea Advertencias y Precauciones (5.2)].

Neoplasias Malignas

Se informaron neoplasias malignas en pacientes tratados con CIBINQO. Se han observado linfomas y otras neoplasias malignas en pacientes que recibieron inhibidores de JAK usados para tratar enfermedades inflamatorias. En pacientes con AR tratados con otro inhibidor de JAK, se observó una incidencia más alta de neoplasias malignas (excluido cáncer de la piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés)) en comparación con los bloqueadores del TNF. Los pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado corren un aumento de riesgo adicional [vea Advertencias y Precauciones (5.3)].

Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores

Se informaron eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes tratados con CIBINQO. En pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con otro inhibidor de JAK, se observó una incidencia más alta de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) (definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y derrame cerebral) en comparación con bloqueadores del TNF. Los pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado corren un aumento de riesgo adicional. Descontinúe CIBINQO en pacientes que han presentado infarto de miocardio o derrame cerebral [vea Advertencias y Precauciones (5.4)].

Trombosis

Se ha informado trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con CIBINQO. Se ha informado trombosis, incluidos EP, TVP y trombosis arterial en pacientes que recibieron inhibidores de JAK usados para tratar enfermedades inflamatorias. Muchas de estas reacciones adversas fueron graves y algunas causaron la muerte. En pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con otro inhibidor de JAK, se observó una incidencia más alta de trombosis en comparación con bloqueadores del TNF. Evite CIBINQO en pacientes a riesgo. De ocurrir síntomas de trombosis, descontinúe CIBINQO y trate de manera apropiada [vea Advertencias y Precauciones (5.5)].

1 INDICACIONES Y USO

CIBINQO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla de manera adecuada con otros productos farmacológicos sistémicos, incluidos biológicos, o cuando el uso de esas terapias no es aconsejable.

Limitaciones de Uso

CIBINQO no está recomendado para uso en combinación con otros inhibidores de JAK, inmunomoduladores biológicos u otros inmunosupresores.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas, Evaluaciones y Procedimientos Recomendados Antes del Inicio del Tratamiento

Lleve a cabo las siguientes pruebas y evaluaciones antes de iniciar CIBINQO:

- Evaluación de la infección de tuberculosis (TB) – No se recomienda iniciar CIBINQO en pacientes con TB activa. En pacientes con TB latente o en los que presentan una prueba negativa de TB latente que corren un riesgo alto de TB, inicie terapia preventiva para TB latente antes del inicio de CIBINQO [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

- Detección de hepatitis viral conforme con las guías clínicas – No se recomienda el inicio de CIBINQO en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activas [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

- Recuento sanguíneo completo (CBC) – No se recomienda el inicio de CIBINQO en pacientes con recuento plaquetario $<150,000/\text{mm}^3$, recuento linfocitario absoluto $<500/\text{mm}^3$, recuento neutrofílico absoluto $<1,000/\text{mm}^3$ o valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$ [vea Advertencias y Precauciones (5.6)].

Complete cualquier inmunización necesaria, incluidas las vacunas contra el herpes zóster, conforme con las guías de inmunización actuales antes del inicio de CIBINQO [vea Advertencias y Precauciones (5.7)].

2.2 Dosis Recomendada

La dosis recomendada de CIBINQO es 100 mg una vez al día.

De no alcanzarse una respuesta adecuada con 100 mg de CIBINQO una vez al día, considere un aumento de dosis a 200 mg una vez al día.

Descontinúe CIBINQO de no alcanzarse una respuesta adecuada con 200 mg una vez al día.

Use la dosis eficaz más baja para mantener la respuesta.

CIBINQO puede usarse con o sin corticosteroides tópicos.

Si se omite una dosis, administre la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas antes de la próxima dosis, en cuyo caso, salte la dosis omitida. De ahí en adelante, resume la dosificación a la hora programada acostumbrada.

2.3 Dosis Recomendada en Pacientes con Insuficiencia Renal o Insuficiencia Hepática

Insuficiencia Renal

Las dosis recomendadas de CIBINQO en pacientes con insuficiencia renal se muestran en la Tabla 1 [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.6) y Farmacología Clínica (12.3)]. En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, de no lograrse una respuesta adecuada con la dosis inicial, puede duplicarse la dosis de CIBINQO [vea Dosis y Administración (2.2)].

Tabla 1. Dosis Recomendadas en Pacientes con Insuficiencia Renal

Estado de Insuficiencia Renal	Filtración Glomerular Estimada (eGFR) ¹	Dosis
Leve	60 – 89 mL/minuto	CIBINQO 100 mg una vez al día
Moderada	30 – 59 mL/minuto	CIBINQO 50 mg una vez al día
Severa ²	15 – 29 mL/minuto	No se recomienda el uso
Enfermedad Renal Terminal ² (ERT)	$<15 \text{ mL/minuto}$	

¹ Velocidad de filtración glomerular fue estimada usando la fórmula de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDER).

² Insuficiencia Renal Severa y Enfermedad Renal Terminal incluyen pacientes en terapia de reemplazo renal.

Insuficiencia Hepática

El uso de CIBINQO no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.7) y Farmacología Clínica (12.3)].

2.4 Dosis Recomendada en Metabolizadores Lentos del CYP2C19

En pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos del CYP2C19, la dosis recomendada de CIBINQO es 50 mg una vez al día [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.8) y Farmacología Clínica (12.5)]. De no lograrse una respuesta adecuada con 50 mg una vez al día de CIBINQO, considere un aumento de dosis a 100 mg una vez al día. Descontinúe la terapia si se observa una respuesta inadecuada después de un aumento en la dosis a 100 mg una vez al día.

2.5 Modificaciones de la Dosis Debido a Tratamiento de Inhibidores Potentes

En pacientes que usan inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19, reduzca la dosis a 50 mg una vez al día [vea Interacciones Entre Medicamentos (7.1) y Farmacología Clínica (12.3)]. De no lograrse una respuesta adecuada con 50 mg de CIBINQO una vez al día, considere un aumento de dosis a 100 mg una vez al día. Descontinúe la terapia de verse una respuesta inadecuada después de aumentar la dosis a 100 mg una vez al día.

2.6 Descontinuación del Tratamiento Debido a Infecciones Graves o Reacciones Adversas Hematológicas

Infecciones Graves u Oportunistas

Si un paciente desarrolla una infección grave u oportunista, descontinúe CIBINQO y controle la infección. Deben considerarse detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con CIBINQO antes de reiniciar la terapia de CIBINQO [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

Anomalías Hematológicas

En la Tabla 2, se resumen las recomendaciones para la descontinuación de CIBINQO debido a anomalías de las pruebas de laboratorio.

Tabla 2. Recomendaciones para la Descontinuación de CIBINQO Debido a Anomalías Hematológicas

Valor de Laboratorio	Recomendación
Recuento Plaquetario $<50,000/\text{mm}^3$	Descontinúe CIBINQO y dé seguimiento con CBC hasta $>100,000/\text{mm}^3$
ALC $<500/\text{mm}^3$	Debe descontinuarse el tratamiento temporalmente si el ALC es inferior a 500 células/ mm^3 y puede reiniciarse una vez el ALC regrese a niveles sobre este valor
ANC $<1,000/\text{mm}^3$	Debe descontinuarse el tratamiento temporalmente si el ANC es inferior a 1,000 células/ mm^3 y puede reiniciarse una vez el ANC regrese a niveles sobre este valor
Valor de Hb $<8 \text{ g/dL}$	Debe descontinuarse el tratamiento temporalmente si la Hb es inferior a 8 g/dL y puede reiniciarse una vez la Hb regrese a niveles sobre este valor

Abreviaturas: ALC=recuento linfocitario absoluto; ANC= recuento neutrofílico absoluto; CBC= recuento sanguíneo completo; Hb=hemoglobina

Se recomienda evaluar el CBC al inicio, al cabo de 4 semanas después del inicio del tratamiento y al cabo de 4 semanas después de un aumento en la dosificación de CIBINQO. Pueden extenderse las evaluaciones de laboratorio en pacientes en terapia crónica con CIBINQO que desarrollan anomalías hematológicas [vea *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

2.7 Instrucciones para la Administración

Administre CIBINQO con o sin alimentos cerca de la misma hora todos los días. Las tabletas de CIBINQO deben tragarse enteras con agua. No triture, parta ni mastique las tabletas de CIBINQO.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

- 50 mg: Tableta color rosa, ovalada, grabada con “PFE” en un lado y “ABR 50” en el otro.
- 100 mg: Tableta color rosa, redonda, grabada con “PFE” en un lado y “ABR 100” en el otro.
- 200 mg: Tableta color rosa, ovalada, grabada con “PFE” en un lado y “ABR 200” en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

CIBINQO está contraindicado en pacientes que reciben terapia antiplaquetaria, a excepción de dosis bajas de aspirina (≤ 81 mg diarios), durante los primeros 3 meses de tratamiento [vea *Advertencias y Precauciones (5.6)*, *Interacciones Entre Medicamentos (7.2)* y *Farmacología Clínica (12.2)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones Graves

Las infecciones graves más frecuentes informadas en estudios clínicos con CIBINQO para dermatitis atópica fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía [vea *Reacciones Adversas (6.1)*]. Han ocurrido infecciones graves que han resultado en hospitalización o muerte, incluida tuberculosis e infecciones bacterianas, fúngicas invasivas, virales y oportunistas en pacientes que recibieron inhibidores de JAK usados para tratar enfermedades inflamatorias.

Evite usar CIBINQO en pacientes con infección grave activa incluidas infecciones localizadas.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar CIBINQO en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección grave u oportunista
- que han vivido o viajado a lugares de tuberculosis endémica o micosis endémica
- con padecimientos subyacentes que pueden predisponerlos a infección

Debe prestarse vigilancia cuidadosa a pacientes por el posible desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con CIBINQO. Si un paciente desarrolla una infección grave y oportunista, descontinúe CIBINQO. Inicie pruebas diagnósticas completas y terapia antimicrobiana apropiada. Deben considerarse detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento de CIBINQO antes de reiniciar la terapia de CIBINQO.

Tuberculosis

Evalúe y haga pruebas a pacientes para detectar TB antes de iniciar la terapia de CIBINQO y considere pruebas de detección anuales en pacientes que viven en áreas sumamente endémicas de TB. No se recomienda el uso de CIBINQO en pacientes con TB activa. En pacientes con un diagnóstico reciente de TB latente o TB latente previamente no tratada, o en pacientes con una prueba negativa de TB latente pero que corren un riesgo alto de infección de TB, comience la terapia preventiva contra la TB latente antes del inicio de CIBINQO. Dé seguimiento a los pacientes por el posible desarrollo de signos y síntomas de TB, incluidos pacientes con pruebas negativas para la infección de TB latente antes del inicio de la terapia.

Reactivación Viral

Se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus herpes (es decir, herpes zóster, herpes simple), en estudios clínicos de CIBINQO [vea *Reacciones Adversas (6.1)*]. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere la interrupción de CIBINQO hasta tanto se resuelva el episodio. Se ha informado la reactivación del virus de hepatitis B (VHB) en pacientes que recibieron inhibidores de JAK. Lleve a cabo detección y seguimiento de la hepatitis viral por la posible reactivación conforme con las guías clínicas antes de comenzar la terapia y durante la terapia de CIBINQO. CIBINQO no está recomendado para el uso en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activas [vea *Farmacología Clínica (12.3)*]. Preste vigilancia a los pacientes con VHB inactivo por la posible expresión de ADN del VHB durante la terapia de CIBINQO. De detectarse ADN del VHB durante la terapia de CIBINQO, consulte con un especialista en hígado.

5.2 Mortalidad

En un estudio de seguridad amplio, aleatorizado, poscomercialización de otro inhibidor de JAK en artritis reumatoide (AR) en pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una incidencia más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte cardiovascular súbita, en pacientes tratados con el inhibidor de JAK en comparación con bloqueadores del TNF. CIBINQO no está aprobado para el uso en AR.

Considere los beneficios y los riesgos del paciente particular antes de iniciar o continuar la terapia con CIBINQO.

5.3 Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos

Se observaron neoplasias malignas, incluido cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con CIBINQO en dermatitis atópica [vea *Reacciones Adversas (6.1)*]. Lleve a cabo exámenes de la piel periódicos en pacientes que corren un mayor riesgo de cáncer de la piel. La exposición a la luz solar y UV debe limitarse usando ropa protectora y protector solar de amplio espectro.

Han ocurrido neoplasias malignas, incluidos linfomas, en pacientes que recibieron inhibidores de JAK usados para tratar enfermedades inflamatorias. En un estudio de seguridad, amplio, aleatorio, de poscomercialización de otro inhibidor de JAK en pacientes con AR, se observó una incidencia más alta de neoplasias malignas (excluido cáncer de piel no melanoma (NMSC)) en pacientes tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF.

CIBINQO no está aprobado para el uso en AR. Se observó una incidencia más alta de linfomas en pacientes tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. Se observó una incidencia más alta de cánceres de pulmón en fumadores actuales y pasados tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. En este estudio, los fumadores actuales o pasados tenían un aumento en el riesgo adicional de neoplasias malignas en general.

Considere los beneficios y los riesgos del paciente particular antes de iniciar o continuar la terapia con CIBINQO, en particular en pacientes con neoplasia maligna conocida (aparte de un NMSC tratado con éxito), en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna durante el tratamiento y en pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado.

5.4 Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores

Se informaron eventos cardiovasculares adversos mayores en estudios clínicos de CIBINQO para dermatitis atópica [vea *Reacciones Adversas (6.1)*].

En un estudio de seguridad amplio, aleatorio, de poscomercialización de otro inhibidor de JAK en pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una incidencia más alta de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal (IM) y derrame cerebral no mortal con el inhibidor de JAK en comparación con los pacientes tratados con bloqueadores del TNF. CIBINQO no está aprobado para el uso en AR. Los pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado corren un mayor riesgo.

Considere los beneficios y los riesgos para el paciente particular antes de iniciar o continuar la terapia de CIBINQO, en particular en pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular. Se debe notificar al paciente acerca de los síntomas de los eventos cardiovasculares graves y los pasos a tomar de estos ocurrir. Descontinúe CIBINQO en pacientes que hayan experimentado un infarto de miocardio o derrame cerebral.

5.5 Trombosis

Se observaron trombosis de vena profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que recibieron CIBINQO en los estudios clínicos de dermatitis atópica [vea *Reacciones Adversas (6.1)*].

Se ha informado trombosis, incluidos TVP, EP y trombosis arterial, en pacientes que recibieron inhibidores de JAK usados para tratar enfermedades inflamatorias. Muchas de estas reacciones adversas fueron graves y algunas resultaron en muerte.

En un estudio de seguridad amplio, aleatorio, poscomercialización de otro inhibidor de JAK en AR en pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron incidencias más altas de trombosis general, TVP y EP en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. CIBINQO no está aprobado para el uso en AR.

Evite el uso de CIBINQO en pacientes que pueden correr un mayor riesgo de trombosis. De ocurrir síntomas de trombosis, descontinúe CIBINQO y evalúe y trate a los pacientes de manera apropiada.

5.6 Anomalías de Laboratorio

Anomalías Hematológicas

El tratamiento con CIBINQO estuvo asociado con un aumento en la incidencia de trombocitopenia y linfopenia [vea *Reacciones Adversas (6.1)*]. Antes de iniciar CIBINQO, lleve a cabo un CBC [vea *Dosis y Administración (2.1)*]. Se recomiendan las evaluaciones de CBC al cabo de 4 semanas del inicio y 4 semanas después de un aumento en la dosis de CIBINQO. Se requiere la discontinuación de la terapia de CIBINQO cuando ocurren anomalías de pruebas de laboratorio específicas [vea *Dosis y Administración (2.6)*].

Elevación de Lípidos

Se informaron aumentos de los parámetros de lípidos séricos dependientes de la dosis en sujetos tratados con CIBINQO [vea *Reacciones Adversas (6.1)*]. Deben evaluarse los parámetros de lípidos cerca de 4 semanas después del inicio de la terapia de CIBINQO y, de ahí en adelante, manejar a los pacientes conforme con las guías de hiperlipidemia. El efecto de las elevaciones en los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado.

5.7 Inmunizaciones

Antes de iniciar CIBINQO, complete las vacunaciones apropiadas para la edad según las recomendaciones de las guías de inmunización actuales, incluidas las vacunaciones profilácticas contra el herpes zóster. Evite la vacunación con vacunas atenuadas inmediatamente antes, durante e inmediatamente después de la terapia de CIBINQO.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la rotulación:

- Infecciones Graves [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Mortalidad [vea *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores [vea *Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Trombosis [vea *Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Anomalías de Laboratorio [vea *Advertencias y Precauciones (5.6)*]

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, la incidencia de reacciones adversas observada en los estudios clínicos de un medicamento no puede compararse directamente con la incidencia en estudios clínicos de otro medicamento y puede que no reflejen las incidencias observadas en la práctica.

La seguridad de CIBINQO fue evaluada en cuatro estudios clínicos aleatorios, controlados con placebo (2 monoterapia, 1 combinación de terapia con corticosteroides tópicos y 1 de alcance de dosis) y en un estudio de extensión de largo plazo en sujetos con dermatitis atópica (DA) de moderada a severa. Un total de 1623 sujetos con dermatitis atópica de moderada a severa fueron tratados con CIBINQO en estos estudios clínicos, que representaron 1428 años paciente de exposición. Hubo 634 sujetos con al menos 1 año de exposición a CIBINQO.

En los estudios clínicos controlados con placebo, un total de 1198 sujetos estuvieron expuestos a CIBINQO con 608 sujetos recibiendo 100 mg una vez al día de CIBINQO y 590 sujetos recibiendo 200 mg una vez al día de CIBINQO por hasta 16 semanas. El promedio de edad de los sujetos fue 33.0 años, 124 sujetos (8.1%) tenían de 12 a menos de 18 años y 94 sujetos (6.1%) tenían 65 años o más. La mayor parte de los sujetos eran de raza blanca (68.7%) y varones (53.9%).

Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ en cualquiera de los grupos tratados y con una incidencia más alta que en el grupo placebo se presentan en la Tabla 3. Un total de 61 (5.1%) sujetos tratados con CIBINQO fueron descontinuados de los estudios debido a reacciones adversas. El perfil de seguridad de CIBINQO en el estudio de monoterapia y el de combinación fueron similares.

Tabla 3. Reacciones Adversas de Estudios Controlados con Placebo Reportadas en $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con CIBINQO con Dermatitis Atópica de Moderada a Severa y con una Incidencia más Alta que con Placebo por Hasta 16 Semanas

	Semanas 0-16		
	CIBINQO 200 mg N=590 n (%) ^a	CIBINQO 100 mg N=608 n (%) ^a	Placebo N=342 n (%) ^a
Nasofaringitis	51 (8.7)	75 (12.4)	27 (7.9)
Náusea	86 (14.5)	37 (6.0)	7 (2.1)
Dolor de cabeza	46 (7.8)	36 (6.0)	12 (3.5)
Herpes simple ^b	25 (4.2)	20 (3.3)	6 (1.8)
Aumento de la creatina fosfocinasa sérica	17 (2.9)	14 (2.3)	5 (1.5)
Mareo	17 (2.9)	11 (1.8)	3 (0.9)
Infección del tracto urinario	13 (2.2)	10 (1.7)	4 (1.2)
Cansancio	8 (1.3)	10 (1.6)	2 (0.5)
Acné	28 (4.7)	10 (1.6)	0 (0.0)
Vómitos	19 (3.2)	9 (1.5)	3 (0.9)
Impétigo	3 (0.5)	9 (1.5)	1 (0.3)
Dolor orofaríngeo	6 (1.0)	8 (1.4)	2 (0.6)
Hipertensión	5 (0.8)	7 (1.2)	2 (0.7)
Influenza	6 (1.1)	7 (1.2)	0 (0.0)
Gastroenteritis	8 (1.3)	7 (1.1)	2 (0.6)
Dermatitis de contacto	3 (0.5)	6 (1.1)	1 (0.3)
Dolor del área superior abdominal	11 (1.9)	4 (0.6)	0 (0.0)
Malestar abdominal	7 (1.2)	3 (0.5)	1 (0.3)
Herpes zóster	7 (1.2)	2 (0.3)	0 (0.0)
Trombocitopenia	9 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a Por cientos ajustados al tamaño del estudio

^b Herpes simple además incluye herpes oral, herpes oftálmico, herpes dermatitis, herpes genital.

Reacciones Adversas Específicas

La incidencia ajustada a la exposición fue ajustada según el tamaño del estudio para todas las reacciones adversas informadas en esta sección.

Infecciones Generales

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones generales en 90 pacientes (126.8 por cada 100 años paciente) tratados con placebo, 211 sujetos (168.8 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y 204 sujetos (159.5 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO. En los 5 estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, se informaron infecciones generales en 427 sujetos (91.8 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y en 394 sujetos (103.2 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO.

Infecciones Graves

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones graves en 2 sujetos (2.6 por cada 100 años paciente) tratados con placebo, 6 sujetos (3.9 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y 2 sujetos (1.3 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO. En los 5 estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, se informaron infecciones graves en 18 sujetos (2.3 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y 16 sujetos (2.3 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO. Las infecciones graves más comúnmente informadas fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Herpes Zóster

En el estudio controlado con placebo, por hasta 16 semanas, las infecciones oportunistas fueron, por lo general, casos de herpes zóster cutáneo multidermatomal. Se informó herpes zóster en 0 sujetos tratados con placebo, 3 sujetos (1.9 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y 8 sujetos (5.1 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO. En los 5 estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, se informó herpes zóster en 16 sujetos (2.0 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y 35 sujetos (5.2 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO.

Neoplasias Malignas

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, no se informaron neoplasias malignas en sujetos tratados con placebo ni con 100 mg de CIBINQO y en 1 paciente (0.65 por cada 100 años paciente) tratado con 200 mg de CIBINQO. En los 5 estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, se informó neoplasia maligna en 4 sujetos (0.5 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y en 2 sujetos (0.3 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO.

Trombosis

En los estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, se informó embolia pulmonar en 3 sujetos (0.4 por cada 100 años paciente), que fueron tratados con 200 mg de CIBINQO. Se informó trombosis venosa profunda en 2 sujetos (0.3 por cada 100 años paciente) que fueron tratados con 200 mg de CIBINQO. No ocurrió trombosis en sujetos tratados con 100 mg de CIBINQO.

Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informó evento cardiovascular adverso mayor (ECAM) en 1 sujeto (0.6 por cada 100 años paciente) tratado con 100 mg de CIBINQO. En los 5 estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, se informó ECAM en 1 paciente (0.1 por cada 100 años paciente) tratado con 100 mg de CIBINQO y en 2 sujetos (0.3 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO.

Trombocitopenia

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento de CIBINQO estuvo asociado con una reducción del recuento plaquetario relacionado con la dosis. Los efectos máximos en las plaquetas fueron observados en el lapso de 4 semanas, después del cual el recuento plaquetario regresó a los valores iniciales a pesar de la continuación de la terapia. En los 5 estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, 6 sujetos (0.9 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO presentaron reacciones adversas de trombocitopenia, ninguno de los sujetos tratados con 100 mg de CIBINQO presentó una reacción adversa de trombocitopenia.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, ocurrió ALC $< 500/mm^3$ confirmado en 2 sujetos (1.2 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO y en 0 sujetos tratados con 100 mg de CIBINQO o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición.

Elevaciones de Lípidos

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, ocurrió un aumento porcentual relacionado con la dosis en el colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL-c) relativo a placebo al cabo de la Semana 4, los cuales permanecieron elevados hasta la visita final en el periodo de tratamiento. Ocurrieron reacciones adversas relacionadas con hiperlipidemia en 1 sujeto (0.6 por cada 100 años paciente) expuesto a 100 mg de CIBINQO y 3 sujetos (2.0 por cada 100 años paciente) expuestos a 200 mg de CIBINQO.

Desprendimiento de la Retina

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, ocurrió desprendimiento de retina en 1 sujeto (0.6 por cada 100 años paciente) tratado con 100 mg de CIBINQO. En los 5 estudios clínicos, incluido el estudio de extensión de largo plazo, ocurrió desprendimiento de retina en 2 sujetos (0.3 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO.

Elevaciones de la Creatina Fosfocinasa (CPK)

En los estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron eventos de aumentos de CPK séricos en 6 sujetos (7.5 por cada 100 años paciente) tratados con placebo, 11 sujetos (6.9 por cada 100 años paciente) tratados con 100 mg de CIBINQO y en 19 sujetos (12.3 por cada 100 años paciente) tratados con 200 mg de CIBINQO. La mayor parte de las elevaciones fueron transitorias, no se informaron reacciones adversas de rhabdomiólisis.

Sujetos adolescentes (de 12 a menores de 18 años)

La seguridad de CIBINQO fue evaluada en un estudio de 284 sujetos de 12 a menores de 18 años con dermatitis atópica de moderada a severa (Trial-AD-4). El perfil de seguridad de CIBINQO en estos sujetos, evaluados a lo largo del periodo de tratamiento inicial de 12 semanas y el periodo de largo término (213 con al menos 52 semanas de exposición al abrocitinib), fue similar al perfil de seguridad de estudios en adultos con dermatitis atópica.

7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

7.1 Efectos de Otros Medicamentos en CIBINQO

La Tabla 4 incluye medicamentos con interacciones entre medicamentos clínicamente significativas que afectan a CIBINQO.

Tabla 4. Interacciones entre Medicamentos Clínicamente Significativas que Afectan a CIBINQO

Inhibidores Potentes del CYP2C19	
<i>Efecto Clínico</i>	La coadministración de CIBINQO con inhibidores potentes del CYP2C19 aumenta la exposición combinada del abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, lo que puede aumentar las reacciones adversas de CIBINQO [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
<i>Intervención</i>	Se recomienda reducir la dosis de CIBINQO cuando se coadministra con inhibidores potentes del CYP2C19 [vea <i>Dosis y Administración</i> (2.5)].
Inhibidores de Moderados a Potentes Tanto del CYP2C19 como del CYP2C9	
<i>Efecto Clínico</i>	La coadministración de CIBINQO con fármacos que son inhibidores de moderados a potentes tanto del CYP2C19 como del CYP2C9 aumenta la exposición del abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, lo que puede aumentar las reacciones adversas de CIBINQO [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
<i>Intervención</i>	Evite el uso concomitante de CIBINQO con fármacos que son inhibidores de moderados a potentes tanto del CYP2C19 como del CYP2C9.
Inductores Potentes del CYP2C19 o CYP2C9	
<i>Efecto Clínico</i>	La coadministración de CIBINQO con inductores potentes del CYP2C19 o del CYP2C9 reduce la exposición combinada del abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, lo que puede resultar en pérdida de o reducción de la respuesta clínica [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
<i>Intervención</i>	Evite el uso concomitante de CIBINQO con inductores potentes del CYP2C19 o el CYP2C9.

7.2 Efectos de CIBINQO en Otros Medicamentos

La Tabla 5 incluye interacciones entre medicamentos clínicamente significativas que afectan a otros medicamentos.

Tabla 5. Interacciones Clínicamente Significativas que Afectan a Otros Medicamentos

Sustrato de la P-gp en donde Cambios Mínimos en las Concentraciones Pueden Causar Toxicidades Graves o Mortales	
<i>Efecto Clínico</i>	La coadministración de CIBINQO con sustratos de la P-gp aumenta las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la P-gp, lo que puede resultar en reacciones adversas potenciales del sustrato de la P-gp en que cambios mínimos en la concentración pueden causar toxicidad grave o mortal (p.ej., digoxina) [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
<i>Intervención</i>	Vigile de forma apropiada o ajuste la dosis del sustrato de la P-gp en que cambios mínimos en la concentración pueden causar toxicidad grave o mortal cuando se coadministra con CIBINQO.
Medicamentos de Terapia Antiplaquetaria	
<i>Efecto Clínico</i>	La coadministración de CIBINQO con medicamentos antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado con trombocitopenia [vea <i>Advertencias y Precauciones</i> (5.5) y <i>Farmacología Clínica</i> (12.2)].
<i>Intervención</i>	El uso de medicamentos antiplaquetarios, a excepción de las dosis bajas de aspirina (≤ 81 mg diarios), durante los primeros 3 meses de tratamiento está contraindicado con CIBINQO [vea <i>Contraindicaciones</i> (4)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de Exposición en el Embarazo

Hay un registro de exposición durante el embarazo que da seguimiento a los resultados del embarazo en mujeres expuestas a CIBINQO durante el embarazo. Se les exhorta a las mujeres embarazadas expuestas a CIBINQO y a los proveedores de la salud a llamar al 1-877-311-3770.

Resumen de Riesgo

Los datos disponibles de embarazos informados en pruebas clínicas con CIBINQO no son suficientes para establecer un riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos principales, abortos espontáneos u otros resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción animal la administración oral de abrocitinib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis con exposiciones de 11 o 4 veces la dosis en humanos máxima recomendada (DHMR) a base de una comparación del AUC, respectivamente, resultaron en distocia materna y variaciones esqueléticas en ratas y ningún efecto adverso en conejos (vea *Datos*).

Los riesgos de trasfondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población indicada no se conocen. Todo embarazo conlleva cierto riesgo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. Los riesgos de trasfondo en la población general de los Estados Unidos de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos son del 2-4% y del 15-20%, respectivamente, de los embarazos reconocidos clínicamente.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrionario, se administró abrocitinib por vía oral a ratas preñadas en dosis de 10, 30 o 60 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. No se observaron malformaciones fetales. El abrocitinib aumentó la incidencia de variaciones esqueléticas de las 13^{tes} costillas cortas con dosis de 30 mg/kg/día (11 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). Se observó un aumento en la letalidad embrionaria y variaciones esqueléticas adicionales (arcos cervicales con procesos ventrales reducidos, costillas engrosadas y metatarsos no osificados) con dosis de 60 mg/kg/día (17 veces la DHMR a base de una comparación del AUC).

En un estudio de desarrollo embrionario, se administró abrocitinib por vía oral a conejas preñadas en dosis de 10, 30 o 75 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. No se observó toxicidad materna relacionada con el abrocitinib ni toxicidad del desarrollo en dosis de hasta 75 mg/kg/día (4 veces la DHMR a base de una comparación del AUC).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró abrocitinib por vía oral a ratas preñadas en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/día comenzando el día 6 de gestación y se continuó hasta el día 20 de lactancia. Se observaron distocia con prolongación del parto y reducción del peso corporal de las crías con dosis de 30 mg/kg/día (11 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). Se observó una disminución significativa de la supervivencia posnatal con dosis de 60 mg/kg/día (17 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). No se observó toxicidad materna con dosis de 10 mg/kg/día (2.4 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). No se observaron efectos relacionados con el abrocitinib en el desarrollo posnatal, neuroconductual ni en el desempeño reproductivo de las crías con dosis de hasta 30 mg/kg/día (11 veces la DHMR a base de una comparación del AUC).

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay datos acerca de la presencia del abrocitinib en la leche materna, en los efectos en el infante amamantado ni en los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas lactantes (vea *Datos*). Cuando un fármaco se encuentra presente en la leche de animales, es probable que el fármaco esté presente en la leche materna de humanos. Debido a los hallazgos adversos graves en adultos, incluidos los riesgos de infecciones graves, neoplasias malignas y trombosis, aconseje a las mujeres a no amamantar durante el tratamiento de CIBINQO y por un día después de la última dosis (aproximadamente 5-6 vidas media de eliminación).

Datos

Datos en Animales

Se administró por vía oral a ratas hembra lactantes una dosis única de 10 mg/kg de abrocitinib el día 12 de lactancia. El AUC del abrocitinib fue aproximadamente 5 veces mayor en la leche que en el plasma.

8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Infertilidad

Mujeres

A base de hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO puede deteriorar la fertilidad en mujeres. El deterioro de la fertilidad en ratas hembra fue reversible 1 mes después de la cesación de la administración oral del abrocitinib [vea *Toxicología No Clínica* (13.1)].

8.4 Uso Pediátrico

Se han establecido la seguridad y la eficacia de CIBINQO en pacientes pediátricos de 12 años y mayores con dermatitis atópica.

En los estudios Trial-AD-1 y Trial-AD-2, 124 sujetos pediátricos de 12 a menores de 18 años con un peso de 25 kg o más con dermatitis atópica de moderada a severa fueron inscritos y aleatorizados para recibir CIBINQO 100 mg (N=51), 200 mg (N=48) o un placebo equivalente (N=25) en monoterapia. Otros 284 sujetos pediátricos de 12 a menores de 18 años con un peso de 25 kg o más con dermatitis atópica de moderada a severa, fueron inscritos y aleatorizados para recibir CIBINQO 100 mg (N=95) o 200 mg (N=94) o un placebo equivalente (N=95) en combinación con corticosteroides tópicos en el estudio Trial-AD-4. El perfil de eficacia y de reacciones adversas fueron comparables entre los pacientes pediátricos y adultos [vea *Estudios Clínicos* (14) y *Reacciones Adversas* (6.1)].

La seguridad y la eficacia de CIBINQO no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Datos de Toxicidad Animal Juvenil

En un estudio de toxicidad animal juvenil, se administró abrocitinib por vía oral a ratas juveniles en dosis de 5, 25 y 75 mg/kg/día comenzando el día 10 posnatal (aproximadamente el equivalente a un infante humano) y se continuó hasta el día 63 posnatal (aproximadamente el equivalente a un adolescente). Abrocitinib causó una disminución reversible relacionadas con la dosis en la esponjosa primaria en la metafisis de la tibia proximal y el fémur distal y efectos adversos en el desarrollo óseo con cualquier nivel de dosis. Abrocitinib causó disminución o deformidad de la cabeza femoral irreversible relacionada con la dosis con dosis de ≥ 5 mg/kg/día (0.8 veces la DHMR a base de una comparación del AUC); disminuyó de forma irreversible el tamaño del fémur y produjo malrotación de la pata y deterioro de las extremidades con dosis 25 mg/kg/día (7.2 veces la DHMR a base de una comparación del AUC) y fracturas con dosis de 75 mg/kg/día (27 veces la DHMR a base de una comparación del AUC).

En un estudio de seguimiento, se administró abrocitinib (25 mg/kg/día, al menos 4.5 veces la DHMR a base de una comparación del AUC) de forma oral a ratas juveniles desde los días posnatales 10, 15, 21 o 30 hasta el día posnatal 63. La administración que comenzó el día posnatal 10 produjo hallazgos óseos macroscópicos y microscópicos adversos concurrentes con el estudio animal juvenil previo. Sin embargo, la administración que comenzó el día posnatal 15 (aproximadamente equivalente a un infante de 6 a 12 meses) causó hallazgos óseos microscópicos reversibles no adversos. No se observaron hallazgos óseos cuando la administración comenzó en los días posnatales 21 o 30 (aproximadamente equivalente a niños de 2 y 6 años, respectivamente).

8.5 Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de CIBINQO, se inscribieron un total de 145 (4.6%) pacientes de 65 años o más, mientras que 25 (0.8%) tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de CIBINQO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para poder determinar si estos responden de manera distinta que los pacientes adultos más jóvenes.

Una proporción más alta de pacientes de 65 años o más descontinuaron los estudios clínicos en comparación con pacientes más jóvenes. Entre los pacientes expuestos a CIBINQO, incluidos en el estudio de extensión a largo plazo, ocurrieron niveles de ALC $< 500/\text{mm}^3$ confirmados solo en pacientes de 65 años o más. Una proporción más alta de pacientes de 65 años o más presentaron recuentos plaquetarios $< 75,000/\text{mm}^3$. La incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años o más tratados con CIBINQO (7.40 por cada 100 años paciente) fue más alta que la de los pacientes de 18 a menos de 65 años (3.44 por cada 100 años paciente).

8.6 Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR < 30 mL/min) y moderada (eGFR 30-59 mL/min), la exposición combinada (AUC₀₋₂₄) de abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, se aumenta en comparación con los pacientes con una función renal normal (eGFR ≥ 90 mL/min) [vea *Farmacología Clínica* (12.3)]. Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, como infecciones.

El uso de CIBINQO no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal, incluidos pacientes con terapia de reemplazo renal [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-89 mL/min) [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

CIBINQO no ha sido estudiado en pacientes en terapia de reemplazo renal. En estudios clínicos de fase 3, no se evaluó el uso de CIBINQO en pacientes con dermatitis atópica con valores iniciales de aclaramiento de creatinina menores de 40 mL/min.

8.7 Insuficiencia Hepática

Evite el uso de CIBINQO en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C). En estudios clínicos, CIBINQO no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C). No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) ni moderada (Child Pugh B) a base de una exposición similar combinada (AUC₀₋₂₄) de abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, en comparación con pacientes con función hepática normal [vea *Farmacología Clínica* (12.3)].

8.8 Metabolizadores Lentos del CYP2C19

En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, el AUC del abrocitinib aumenta en comparación con metabolizadores normales del CYP2C19 debido a la reducción del aclaramiento metabólico. Se recomienda una reducción de la dosis de CIBINQO en pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos del CYP2C19 a base del genotipo o antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C19 [vea *Dosis y Administración* (2.4) y *Farmacología Clínica* (12.5)].

10 SOBREDOSIS

No hay experiencia respecto a sobredosis en humanos con CIBINQO. No hay un antídoto específico para la sobredosis con CIBINQO. En caso de sobredosis, llame al centro de control de envenenamientos al 1-800-222-1222 para las recomendaciones actualizadas.

11 DESCRIPCIÓN

Las tabletas de CIBINQO (abrocitinib) contienen la base libre del abrocitinib, un inhibidor de la cinasa de Janus (JAK), para administración oral.

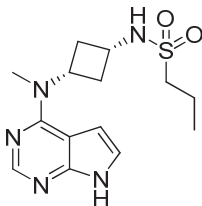
El abrocitinib es un polvo de color blanquecino a pálido con el siguiente nombre químico:

N-(1*s*,3*s*)-3-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-yl)amino)ciclobutil)propano-1-sulfonamida

La solubilidad del abrocitinib en agua es 0.04 mg/mL a 25°C.

Abrocitinib tiene un peso molecular de 323.42 g/mol y una fórmula molecular de C₁₄H₂₁N₅O₂S.

La fórmula estructural del abrocitinib es:



Cada tableta recubierta contiene 50 mg o 100 mg o 200 mg de abrocitinib y los siguientes ingredientes inactivos: fosfato de calcio dibásico anhidro, hipromelosa, óxido de hierro rojo, monohidrato de lactosa, Macrogol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, dióxido de titanio y triacetina.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

CIBINQO es un inhibidor de la cinasa de Janus (JAK).

Abrocitinib inhibe de manera reversible la JAK1 al bloquear el sitio de enlace del trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés). En un ensayo enzimático aislado libre de células, abrocitinib demostró su selectividad para JAK1 sobre JAK2 (28 veces), JAK3 (>340 veces) y tirosina cinasa (TYK) 2 (43 veces), al igual que para el kinoma. La relevancia de la inhibición de las enzimas de JAK específicas en la eficacia terapéutica no se conoce al presente. Tanto el compuesto original como los metabolitos activos inhiben la actividad de JAK1 *in vitro* con niveles de selectividad similares.

12.2 Farmacodinámica

El tratamiento con CIBINQO estuvo asociado con una reducción dependiente de la dosis en los marcadores séricos de inflamación, incluida la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), la interleucina-31 (IL-31) y la quimiocina activada y regulada (TARC) del timo. Estos cambios volvieron a cerca de sus niveles iniciales en el lapso de 4 semanas de haber discontinuado el medicamento.

Efecto en el Recuento Plaquetario

El tratamiento con CIBINQO también estuvo asociado con una disminución transitoria dependiente de la dosis del recuento plaquetario en que el nivel más bajo ocurrió a una mediana de 24 días después de la administración continua de 200 mg una vez al día. El cambio porcentual desde el inicio del nivel más bajo aumenta con la disminución desde el inicio del recuento plaquetario (-41.2%, -33.4% y -26.5% para recuentos plaquetarios de inicio de 170, 220 y 270 × 10³/mm³, respectivamente). La recuperación parcial del recuento plaquetario (~40% de recuperación del recuento plaquetario al cabo de 12 semanas) ocurrió sin la discontinuación del tratamiento.

Electrofisiología Cardíaca

Con una dosis de 3 veces la dosis máxima recomendada aprobada, abrocitinib no causa prolongación del intervalo QT a ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

La C_{max} y el AUC plasmáticos del abrocitinib aumentaron la dosis proporcionalmente por hasta 200 mg. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio del abrocitinib se alcanzan en el lapso de 48 horas después de la administración de una vez al día.

Absorción

Abrocitinib se absorbe en más del 91% de la absorción oral con una biodisponibilidad oral absoluta de cerca del 60%. Las concentraciones plasmáticas máximas del abrocitinib se alcanzan en 1 hora.

Efecto de los Alimentos

La administración de CIBINQO junto con alimentos con un alto contenido calórico y de grasas (un total de 916 calorías, con una distribución aproximada del 55% de grasas, 29% de carbohidratos y un 16% de proteínas) no mostró tener un efecto relevante en las exposiciones del abrocitinib (AUC y C_{max}) del abrocitinib aumentaron en aproximadamente un 26% y un 29%, respectivamente, y el T_{max} se prolongó por 2 horas [vea Dosis y Administración (2.7)].

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del abrocitinib es aproximadamente 100 L. Aproximadamente el 64%, 37% y 29% del abrocitinib circulante y sus metabolitos activos M1 y M2, respectivamente, se enlazan a las proteínas plasmáticas. Abrocitinib y sus metabolitos activos, M1 y M2, se enlazan principalmente a la albúmina y se distribuyen de igual forma entre las células sanguíneas y el plasma.

Eliminación

Abrocitinib se elimina principalmente mediante mecanismos de aclaramiento metabólico. Las vidas medias de eliminación promedio del abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 and M2, fluctúan entre 3 a 5 horas.

Metabolismo

El metabolismo de abrocitinib está mediado por múltiples enzimas CYP, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) y CYP2B6 (~6%). En un estudio radioetiquetado en humanos, abrocitinib fue la especie circulante más prevalente, con dos metabolitos monohidroxilados polares activos identificados como M1 (3-hidroxiopropil), y M2 (2-hidroxiopropil). El metabolito M1 es menos activo que el abrocitinib mientras que el metabolito M2 es igual de activo que el compuesto original. La actividad farmacológica del abrocitinib puede atribuirse a la exposición no enlazada de la molécula original (~60%) como al M1

(~10%) y al M2 (~30%) en la circulación sistémica. La suma de las exposiciones sin enlazar del abrocitinib, el M1 y el M2, expresada cada uno en unidades molares y ajustadas según sus potencias relativas, se conoce como la exposición combinada del abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2.

Excreción

Después de una dosis única del abrocitinib radioetiquetado, menos del 1% de la dosis fue excretada en la orina sin cambio. Los metabolitos del abrocitinib, el M1 y el M2, se excretan principalmente en la orina, y son sustratos del transportador OAT3.

Poblaciones Específicas

Ni el peso corporal, el sexo, la raza ni la edad tienen un efecto de significado clínico en la exposición de CIBINQO.

Pacientes con Insuficiencia Renal

En un estudio de insuficiencia renal, los sujetos con insuficiencia renal severa (eGFR <30 mL/min según estimado mediante la ecuación DHMR) y moderada (eGFR 30-59 mL/min, DHMR) mostraron un aumento del 191% y el 110% en la exposición combinada (AUC_{inf,u}) del abrocitinib y sus metabolitos activos, M1 y M2, respectivamente, en comparación con sujetos con una función renal normal (eGFR ≥90 mL/min, DHMR). A base de estos resultados, no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición combinada del abrocitinib y sus metabolitos activos, M1 y M2, en sujetos con insuficiencia renal leve (eGFR 60-89 mL/min, DHMR) [vea Dosis y Administración (2.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]. CIBINQO no ha sido estudiado en sujetos con terapia de reemplazo renal [vea Dosis y Administración (2.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]. En estudios clínicos de fase 3, CIBINQO no fue evaluado en sujetos con dermatitis atópica con valores de aclaramiento de creatinina iniciales menores de 40 mL/min.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) mostraron una disminución de aproximadamente un 4% de la exposición combinada (AUC_{inf,u}) del abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, en comparación con sujetos con una función hepática normal. Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) mostraron un aumento de cerca de un 15% de la exposición combinada (AUC_{inf,u}) del abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, en comparación con sujetos con una función hepática normal. Estos cambios no son clínicamente significativos. En estudios clínicos, CIBINQO no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) ni en sujetos con una prueba positiva para hepatitis B o hepatitis C [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.7) y Advertencias y Precauciones (5.1)].

Estudios de Interacciones Entre Medicamentos

Estudios Clínicos

El efecto de la coadministración de fármacos en la farmacocinética del abrocitinib se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Cambio en la Farmacocinética de la Exposición Combinada del Abrocitinib y sus Dos Metabolitos Activos (M1 y M2) en Presencia de Fármacos Coadministrados

Fármacos Coadministrados	Régimen del Fármaco Coadministrado	Dosis de Abrocitinib	Cociente ^a (90% Intervalo de Confianza)	
			C _{max,u}	AUC _{inf,u}
Inhibidor potente del CYP2C19 y moderado del CYP3A: Fluvoxamina [vea Interacciones Entre Medicamentos (7.1)]	50 mg una vez al día x 9 días	100 mg	1.33 (1.00-1.78)	1.91 (1.74-2.10)
Inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y CYP3A: Fluconazol [vea Interacciones Entre Medicamentos (7.1)]	400 mg el Día 1 y 200 mg los Días 2-7	100 mg	1.23 (1.08-1.42)	2.55 ^b (2.42-2.69)
Inductores enzimáticos CYP potentes: Rifampicina [vea Interacciones Entre Medicamentos (7.1)]	600 mg una vez al día x 8 días	200 mg	0.69 (0.50-0.94)	0.44 (0.41-0.47)
Inhibidor del OAT3: Probenecid ^c	1,000 mg dos veces al día x 3 días	200 mg	1.30 (1.04-1.63)	1.66 (1.52-1.80)

^a Cocientes de C_{max,u} y AUC_{inf,u} comparan la coadministración del fármaco con abrocitinib versus la administración del abrocitinib por sí solo.

^b Cuando se coadministra con Fluconazol, la exposición sistémica del abrocitinib fue aproximadamente 4.8 veces más alta en comparación a cuando se administró abrocitinib por sí solo.

^c La interacción entre medicamentos con inhibidores de OAT3 no es clínicamente significativa.

El efecto del abrocitinib en la farmacocinética de fármacos coadministrados se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7. Cambios en la Farmacocinética de los Fármacos Coadministrados en Presencia del Abrocitinib

Fármacos Coadministrados o Marcadores In Vivo de la Actividad de CYP	Régimen de Dosificación del Abrocitinib	Cociente ^a (90% Intervalo de Confianza)	
		C _{max}	AUC _{inf}
Anticonceptivo oral: Etinil estradiol (EE) y levonorgestrel (LN)	200 mg una vez al día x 9 días	EE: 1.07 (0.99, 1.15) LN: 0.86 (0.75, 0.97)	EE: 1.19 (1.12, 1.26) LN ^b : 0.98 (0.87, 1.10)
Sustrato sensible a CYP3A: Midazolam	200 mg una vez al día x 7 días	0.93 (0.84, 1.04)	0.92 (0.86, 0.99)
Sustrato sensible a la P-gp: Dabigatrán	200 mg dosis única	1.40 (0.92, 2.13)	1.53 (1.09, 2.15)
Sustrato sensible a BCRP y OAT3: Rosuvastatina	200 mg una vez al día x 3 días	0.99 (0.86, 1.14)	1.02 (0.93, 1.12)
Sustrato sensible a MATE1/2K: Metformina	200 mg una vez al día x 2 días	0.88 (0.81, 0.96)	0.93 (0.85, 1.03)

^a Cociente de C_{max} y AUC_{inf} comparan la coadministración del abrocitinib con el fármaco versus la administración del fármaco por sí solo.

^b AUC_{last} de levonorgestrel fue informado en lugar del AUC_{inf} debido a que la fase terminal de levonorgestrel no estuvo bien caracterizada.

La coadministración de dabigatrán etexilato (un sustrato de la P-gp) con una dosis única de 200 mg de CIBINQO aumentó el AUC_{inf} y la C_{max} del dabigatrán en aproximadamente un 53% y un 40%, respectivamente, en comparación con la administración sola. Estos aumentos en la exposición del dabigatrán no se consideran un cambio clínicamente significativo. Sin embargo, es necesario hacer ajustes apropiados en la dosis del sustrato de la P-gp cuando cambios mínimos en la concentración pudieran resultar en toxicidades graves o mortales (p.ej., digoxina) cuando se administran junto con CIBINQO.

Estudios In Vitro

Enzimas Citocromo P450 (CYP): Abrocitinib y sus metabolitos M1 y M2 no son inhibidores ni inductores del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4.

Enzimas Uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT): Abrocitinib y sus metabolitos M1 y M2 no son inhibidores ni inductores de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7.

Sistemas de Transportadores: Abrocitinib es un inhibidor del transportador de cationes orgánicos (OCT)1 pero no es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1/1B3, de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), OAT1 ni OCT2.

12.5 Farmacogenómica

Los pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19 no poseen o tienen muy poca función enzimática en comparación con los metabolizadores normales del CYP2C19 que poseen una función total de las enzimas CYP2C19.

Después de la administración de dosis únicas de abrocitinib, los metabolizadores lentos del CYP2C19 demostraron un AUC normalizado por dosis de los valores del abrocitinib que fueron 2.3 veces más altos en comparación con los metabolizadores normales del CYP2C19. Aproximadamente de un 3-5% de los caucásicos y los negros y de un 15 - 20% de los asiáticos son metabolizadores lentos del CYP2C19 [vea Dosis y Administración (2.4) y Uso en Poblaciones Específicas (8.8)].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

En un estudio de 2 años de duración de carcinogenicidad oral en ratas, el abrocitinib aumentó la incidencia de timomas benignos en ratas hembra con dosis de 10 y 30 mg/kg/día (2.8 y 14 veces la DHMR, respectivamente, a base de una comparación del AUC).

Abrocitinib no demostró ser carcinógeno en ratas hembra con dosis de 3 mg/kg/día (0.6 veces la DHMR a base de una comparación del AUC) ni en ratas macho con dosis de hasta 30 mg/kg/día (14 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). Abrocitinib no demostró ser carcinógeno en ratones Tg.rash2 con dosis orales de hasta 60 mg/kg/día en machos y 75 mg/kg/día en hembras.

Abrocitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutagenicidad bacteriana (ensayo de Ames). A pesar de que abrocitinib fue aneugénico en el ensayo in vitro del micronúcleo de células TK6, abrocitinib no fue aneugénico ni clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleo de médula ósea de ratas.

Abrocitinib no causó deterioro de la fertilidad en machos con dosis de hasta 70 mg/kg/día (26 veces la DHMR a base de una comparación del AUC) ni de la fertilidad en hembras en dosis de 10 mg/kg/día (2 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). Abrocitinib causó deterioro de la fertilidad en hembras (reducción del índice de fertilidad, cuerpo lúteo y puntos de implantación) en dosis de 70 mg/kg/día (29 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). El deterioro de la fertilidad en ratas hembra se revirtió al cabo de 1 mes después de la suspensión de la administración del abrocitinib.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de CIBINQO en monoterapia y en combinación con corticosteroides tópicos de trasfondo fue evaluada en 4 estudios aleatorios, doble ciegos, controlados con placebo [Trial-AD-1 (NCT03349060), Trial-AD-2 (NCT03575871), Trial-AD-3 (NCT03720470) y Trial-AD-4 (NCT03796676)] en 1900 sujetos (vea Tabla 8). El Trial-AD-1 y el Trial-AD-2 inscribieron a sujetos adultos y pediátricos de 12 años o mayores. El Trial-AD-3 inscribió solo adultos (≥ 18 años de edad) y el Trial-AD-4 inscribió solo a sujetos pediátricos de 12 años a menores de 18 años. Los estudios inscribieron a sujetos con dermatitis atópica de moderada a severa según definido por el puntaje de la Evaluación Global del Investigador (IGA) ≥ 3 , puntaje del Índice de Severidad del Área del Eczema (EASI) ≥ 16 , afectación del área de superficie corporal (BSA) $\geq 10\%$ y la Escala de Calificación Numérica de Prurito Máximo (PP-NRS) ≥ 4 en la visita inicial antes de la aleatorización.

Características Iniciales

En los estudios Trial-AD-1, Trial-AD-2 y Trial-AD-3, el 53% de los sujetos fueron varones, el 69% de los sujetos eran de raza blanca, el 64% de los sujetos tenían un puntaje IGA de inicio de 3 (DA moderada) y el 36% de los sujetos tenía un puntaje IGA de inicio de 4 (AD severa). El puntaje promedio EASI de inicio fue de 30. La edad promedio de inicio fue 36 años con un 8% de los sujetos en la edad de 12 a menores de 18 años y el 92% de los sujetos tenía 18 años o más. En estos estudios, los sujetos habían tenido una respuesta inadecuada a la terapia tópica previa, o eran sujetos cuyos tratamientos tópicos no eran medicamente aconsejables o habían recibido terapias sistémicas, incluido dupilumab. En cada estudio, más del 40% de los sujetos tenía exposición previa a terapia sistémica. En el Trial-AD-1 y el Trial-AD-2, el 6% de los sujetos había recibido dupilumab mientras que el uso previo de dupilumab no estuvo permitido en el Trial-AD-3.

En el Trial-AD-4, el 49% de los sujetos fueron féminas, el 56% de los sujetos eran de raza blanca, el 33% de los sujetos eran asiáticos y el 6% de los sujetos eran negros. La edad promedio fue 15 años y la proporción de sujetos con dermatitis atópica severa (IGA de 4) fue un 38%.

Diseños y Criterios de Valoración de los Estudios

Los estudios Trial-AD-1, el Trial-AD-2, el Trial-AD-3 y el Trial-AD-4 evaluaron los criterios de coprincipales de respuestas IGA y EASI-75 al cabo de la Semana 12. Los diseños de los estudios se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de los Diseños de los Estudios Clínicos

Título del Estudio (tipo de régimen)	Población (número de sujetos aleatorizados y dosificados)	Ramas de Tratamiento	Criterios de Valoración Coprincipales
Trial-AD-1 (monoterapia) 12 semanas	Sujetos de 12 años o más (387)	Administración oral de: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta IGA^a al cabo de la Semana 12 • EASI-75^b al cabo de la Semana 12
Trial-AD-2 (monoterapia) 12 semanas	Sujetos de 12 años o más (391)	Administración oral de: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo	
Trial-AD-3 (terapia en combinación) 16 semanas	Sujetos de 18 años o más (837)	Administración oral de: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo Administración subcutánea de: • Dupilumab 300 mg Q2S SC ^c Los sujetos recibieron corticosteroides tópicos de trasfondo	
Trial-AD-4 (terapia en combinación) 12 semanas	Sujetos de 12 años a menores de 18 años (285)	Administración oral de: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo Los sujetos recibieron corticosteroides tópicos de trasfondo	

Abreviaturas: EASI=Índice del Área y Severidad del Eczema; IGA= Evaluación Global del Investigador; QD=una vez al día; Q2S=una vez cada 2 semanas.

a. La respuesta IGA estuvo basada en el puntaje IGA de aclaramiento total (0) o casi total (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción desde el inicio ≥ 2 puntos.

b. EASI-75 estuvo basada en una mejora $\geq 75\%$ en EASI desde el inicio.

c. Tratamiento de dupilumab en el Trial-AD-3: Una dosis inicial de 600 mg el día 1, seguido de 300 mg Q2S.

Respuesta Clínica

Estudios de Monoterapia

Los resultados de los estudios de monoterapia de CIBINQO (Trial-AD-1 y Trial-AD-2) se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de Eficacia de la Monoterapia de CIBINQO al Cabo de la Semana 12 en Sujetos de 12 Años o Más con DA de Moderada a Severa (Trial-AD-1 y Trial-AD-2)

	Trial-AD-1			Trial-AD-2		
	CIBINQO			CIBINQO		
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156	Placebo N=77	200 mg QD N=155	100 mg QD N=158	Placebo N=78
IGA 0 o 1 ^a	44%	24%	8%	38%	28%	9%
Diferencia con placebo (95% CI)	36% (26%, 46%)	16% (7%, 25%)	-	29% (19%, 39%)	19% (9%, 29%)	-
EASI-75 ^b	62%	40%	12%	61%	44%	10%
Diferencia con placebo (95% CI)	51% (40%, 61%)	28% (18%, 39%)	-	50% (40%, 61%)	33% (23%, 44%)	-

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; EASI=Índice del Área y Severidad del Eczema;

IGA=Evaluación Global del Investigador; QD=una vez al día.

a. Los respondedores según IGA fueron sujetos con un puntaje IGA de aclaramiento total (0) o casi total (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción desde el inicio ≥ 2 puntos.

b. Los respondedores según EASI -75 fueron pacientes con mejoras $\geq 75\%$ según EASI desde el inicio.

La proporción de sujetos que lograron PP-NRS4 al cabo de la Semana 2 (definido como una mejora de ≥ 4 puntos desde el inicio en PP-NRS) fue mayor en sujetos tratados con la monoterapia de 200 mg de CIBINQO una vez al día (28% en el Trial-AD-1 y 24% en el Trial-AD-2) y 100 mg una vez al día (11% en ambos estudios) en comparación con placebo (2% en ambos estudios).

Una proporción mayor de sujetos en la rama de monoterapia de 100 mg o 200 mg de CIBINQO una vez al día en comparación con placebo lograron mejora del picor al cabo de la Semana 12.

Tabla 10. Resultados de Eficacia de CIBINQO con Corticosteroides Tópicos Concomitantes al Cabo de la Semana 12 en Sujetos con DA de Moderada a Severa (Trial-AD-3)

% Respondedores	CIBINQO		Placebo N=131
	200 mg QD N=226	100 mg QD N=238	
IGA 0 o 1ª al cabo de la Semana 12. Diferencia con placebo (95% IC)	47% 34% (25%, 42%)	36% 23% (15%, 31%)	14% -
EASI-75 ^b al cabo de la Semana 12. Diferencia con placebo (95% IC)	68% 41% (32%, 51%)	58% 32% (22%, 41%)	27% -

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; EASI=Índice del Área y Severidad del Eczema;

IGA=Evaluación Global del Investigador; QD=una vez al día.

a. Los respondedores según IGA fueron sujetos con un puntaje IGA de aclaramiento total (0) o casi total (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos.

b. Los respondedores según EASI-75 fueron sujetos con una mejora $\geq 75\%$ en EASI, desde el inicio.

Estudios de Terapia Combinada

Los resultados de CIBINQO en combinación con la terapia de corticosteroides tópicos de trasfondo en sujetos de 18 años o más (Trial-AD-3) se presentan en la Tabla 10.

La proporción de sujetos que lograron PP-NRS4 al cabo de la Semana 2 fue mayor en sujetos tratados con 200 mg de CIBINQO una vez al día (30%) y 100 mg una vez al día (14%) en combinación con terapias tópicas medicadas de trasfondo en comparación con placebo (8%).

Los resultados de CIBINQO en combinación con corticosteroides tópicos de trasfondo en sujetos pediátricos de 12 a menores de 18 años (Trial-AD-4) se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados de Eficacia de CIBINQO con Corticosteroides Tópicos Concomitantes al Cabo de la Semana 12 en Sujetos Pediátricos de 12 a Menores de 18 Años con DA de Moderada a Severa (Trial-AD-4)

% Respondedores	CIBINQO		Placebo N=95
	200 mg QD N=94	100 mg QD N=95	
IGA 0 or 1ª Diferencia con Placebo (95% CI)	46% 21% (8%, 34%)	39% 15% (2%, 28%)	24% -
EASI-75 ^b Diferencia con Placebo (95% CI)	71% 29% (16%, 43%)	64% 23% (10%, 36%)	41% -

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; EASI=Índice del Área y Severidad del Eczema; IGA=Evaluación Global del Investigador; N=cantidad de pacientes tratados; QD=una vez al día.

a. Los respondedores según IGA fueron sujetos con un puntaje IGA de aclaramiento total (0) o casi total (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos.

b. Los respondedores según EASI-75 fueron sujetos con una mejora $\geq 75\%$ en EASI, desde el inicio.

La proporción de sujetos pediátricos de 12 a menores de 18 años que logró PP-NRS4 al cabo de la Semana 2 en el Trial-AD-4 fue mayor con 200 mg de CIBINQO una vez al día (25%) y 100 mg una vez al día (13%) en comparación con placebo (8%).

Una proporción mayor de sujetos en la rama de CIBINQO 200 mg una vez al día en comparación con placebo logró una mejora en el picor al cabo de la Semana 12.

Análisis de Subgrupos (Estudios de Monoterapia y el Estudio de Terapia en Combinación en Sujetos de 18 años o Más)

En un análisis de la edad, género, raza, peso y terapia de DA sistémica previa no pudieron identificarse diferencias en respuesta entre 100 mg o 200 mg de CIBINQO una vez al día entre estos subgrupos en el Trial-AD-1, el Trial-AD-2 y el Trial-AD-3.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

CIBINQO se presenta en:

Forma de Dosificación	Potencia	Descripción	Tamaño del Frasco (número de tabletas)	Número de NDC
Tabletas	50 mg	Tableta color rosa, ovalada, grabada con "PFE" en un lado y "ABR 50" en el otro.	Frasco de 30	0069-0235-30
Tabletas	100 mg	Tableta color rosa, redonda, grabada con "PFE" en un lado y "ABR 100" en el otro.	Frasco de 30	0069-0335-30
Tabletas	200 mg	Tableta color rosa, ovalada grabada con "PFE" en un lado y "ABR 200" en el otro.	Frasco de 30	0069-0435-30

Guarde CIBINQO de 20°C a 25°C (68°F a 77°F), se permiten desviaciones entre 15°C a 30°C (59°F a 86°F). Guarde en el envase original. El sistema de cierre del envase es resistente a niños.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente a que lea la rotulación para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Registro de Exposición en el Embarazo

Aconseje a los pacientes a notificar su embarazo al 1-877-311-3770 [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.1)].

Infecciones Graves

Déjele saber a los pacientes que pueden desarrollar infecciones mientras toman CIBINQO. Instruya a todos los pacientes a informarle a su proveedor de salud si desarrollan algún signo o síntoma de una infección [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

Advierta a los pacientes de que el riesgo de herpes zóster aumenta en pacientes tratados con CIBINQO y que algunos casos pueden ser graves [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

Neoplasias Malignas

Déjele saber a los pacientes que CIBINQO puede aumentar el riesgo de cánceres específicos, incluidos cánceres de la piel. Se recomienda la examinación periódica de la piel mientras se usa CIBINQO. Advierta a los pacientes que la exposición a la luz solar y la luz UV debe limitarse vistiendo ropa protectora y usando protector solar de amplio espectro [vea Advertencias y Precauciones (5.3)].

Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores

Informe a los pacientes que CIBINQO puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), incluidos infarto de miocardio, derrame cerebral y muerte cardiovascular. Instruya a todos los pacientes, en especial los fumadores actuales y los que han fumado en el pasado o a pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, a estar atentos a la aparición de signos y síntomas de eventos cardiovasculares [vea Advertencias y Precauciones (5.4)].

Trombosis

Advierta a los pacientes de que en estudios clínicos se han informado eventos de TVP y EP con CIBINQO. Instruya a los pacientes a buscar atención médica de inmediato si desarrollan algún signo o síntoma de TVP o EP [vea Advertencias y Precauciones (5.5)].

Anomalías de Laboratorio

Informe a los pacientes que CIBINQO puede afectar pruebas de laboratorio específicas, y que se requieren pruebas de sangre antes y durante el tratamiento de CIBINQO [vea Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (5.6)].

Inmunizaciones

Aconseje a los pacientes que la vacunación con vacunas atenuadas no está recomendada durante el tratamiento de CIBINQO ni inmediatamente antes o después del tratamiento de CIBINQO. Instruya a los pacientes a informar a su profesional de la salud que están tomando CIBINQO antes de una posible vacunación [vea Advertencias y Precauciones (5.7)].

Desprendimiento de Retina

Informe a los pacientes que en estudios clínicos de dermatitis atópica se ha informado desprendimiento de retina en pacientes que recibieron CIBINQO. Aconseje a los pacientes a informar a su profesional de la salud si desarrollan algún cambio súbito en la visión mientras reciben CIBINQO [vea Reacciones Adversas (6.1)].

Infertilidad

Advierta a las mujeres con potencial de embarazo que CIBINQO puede causar un deterioro de la fertilidad [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.3)].

Lactancia

Aconseje a las mujeres a no amamantar durante el tratamiento de CIBINQO [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.2)].

Administración

Advierta a los pacientes que no deben masticar, triturar ni partir las tabletas de CIBINQO [vea Dosis y Administración (2.7)].

La rotulación de este producto puede que se haya actualizado. Para la información de prescripción más reciente, acceda a www.pfizer.com.

Para obtener información médica acerca de CIBINQO, acceda a www.pfizermedinfo.com o llame al 1-800-438-1985.



Distribuido por
Pfizer Labs
División de Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-1423-3.0

**Guía del Medicamento
CIBINQO (Si BINK oh)
(abrocitinib)
en Tabletas, Para Uso Oral**

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de CIBINQO?

CIBINQO puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

1. Infecciones Graves

CIBINQO es un medicamento que afecta el sistema inmunitario. CIBINQO puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones.

Algunas personas han presentado infecciones graves mientras toman CIBINQO u otros medicamentos similares, incluidas tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden propagarse por el cuerpo. Algunas personas han sido hospitalizadas o han fallecido a causa de estas infecciones.

- Su profesional de la salud debe hacerle pruebas para detectar TB antes de comenzar el tratamiento con CIBINQO.
- Su profesional de la salud debe vigilarlo minuciosamente por los posibles signos y síntomas de TB durante el tratamiento con CIBINQO.

No debe comenzar a tomar CIBINQO si tiene algún tipo de infección a menos que su profesional de la salud le diga que puede hacerlo.

Puede correr un riesgo más alto de desarrollar culebrilla (herpes zóster).

Antes de comenzar CIBINQO, déjele saber a su profesional de la salud si:

- recibe tratamiento para una infección
- tiene una infección que no desaparece o ocurre
- padece de diabetes, enfermedad pulmonar crónica, VIH o un sistema inmunitario débil
- tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien que padece de TB
- ha tenido culebrilla (herpes zóster)
- ha tenido hepatitis B o hepatitis C
- vive ha vivido o viajado a lugares específicos del país (como a los valles de los ríos Ohio y Mississippi y el Suroeste) donde hay mayor probabilidad de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas. Estas infecciones pueden suceder o tornarse más severas si usa CIBINQO. Pregunte a su profesional de la salud si no sabe si ha vivido en un área donde estas infecciones son comunes.
- cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección, como:
 - fiebre, sudoración o escalofríos
 - dolores musculares
 - tos o falta de aliento
 - sangre en la flema
 - pérdida de peso
 - piel tibia, rojiza o dolorida
 - llagas en el cuerpo
 - diarrea o dolor estomacal
 - ardor al orinar u orinar más frecuente de lo usual
 - sensación de mucho cansancio

Después de comenzar CIBINQO, llame a su profesional de la salud de inmediato si tiene algún síntoma de una infección. CIBINQO puede hacerlo más propenso a contraer infecciones o empeorar alguna infección que tenga. Si contrae una enfermedad grave, su profesional de la salud puede detener el tratamiento con CIBINQO hasta tanto su infección esté controlada.

2. Aumento en el riesgo de muerte en personas de 50 años o más que tienen al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y están usando un medicamento que pertenece a la clase conocida como inhibidores de la cinasa de JANUS (JAK). CIBINQO es un inhibidor de JAK.

3. Cáncer o problemas del sistema inmunitario

CIBINQO puede aumentar el riesgo de cánceres específicos al cambiar la manera en que trabaja su sistema inmunitario.

- Pueden ocurrir linfomas y otros cánceres, incluido cánceres de la piel, en personas que toman CIBINQO.
- Las personas que usan un medicamento que pertenece a la clase conocida como inhibidores de la cinasa de Janus (JAK) corren un riesgo más alto de cánceres específicos, incluidos linfoma y cáncer de pulmón, en especial si fuman en la actualidad o han fumado en el pasado.
- Siga el consejo de su profesional de la salud en cuanto a verificarse la piel por la posibilidad de cáncer de la piel durante el tratamiento de CIBINQO. Limite la cantidad de tiempo que se expone al sol. Evite el uso de camas o lámparas de bronceado. Use ropa protectora cuando se expone al sol y use bloqueador solar con factor de protección alto (SPF 30 o mayor). En especial, esto es importante si su piel es clara o tiene antecedentes familiares de cáncer de la piel.

Déjele saber a su profesional de la salud si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer.

4. Aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como ataque cardíaco, derrame cerebral o muerte en personas de 50 años o más con al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y que usan un medicamento que pertenece a la clase conocida como inhibidores de JAK, en especial, si fuman en la actualidad o han fumado en el pasado.

Algunas personas que toman CIBINQO han sufrido eventos cardiovasculares mayores.

Busque ayuda de emergencia de inmediato si presenta algún síntoma de un ataque cardíaco o derrame cerebral durante el tratamiento de CIBINQO, entre ellos:

- incomodidad en el centro del pecho que dura más de algunos minutos o que desaparece y recurre
- apretamiento severo, dolor, presión o pesadez en el pecho, la garganta, el cuello o la mandíbula
- dolor o incomodidad en los brazos, la espalda, el cuello, la mandíbula o el estómago
- debilidad en una parte o en un lado del cuerpo
- arrastrar las palabras
- falta de aliento con o sin incomodidad del pecho
- sudoración fría
- náuseas o vómitos
- aturdimiento

5. Coágulos de sangre

Pueden ocurrir coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda, TVP) o los pulmones (embolia pulmonar, EP) en algunas personas que toman CIBINQO. Esto puede atentar contra la vida. Han ocurrido coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda, TVP) y los pulmones (embolia pulmonar, EP) con más frecuencia en personas de 50 años o más y con al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) que reciben un medicamento que pertenece a la clase conocida como inhibidores de la cinasa de Janus (JAK).

- Déjele saber a su profesional de la salud si ha presentado coágulos de sangre en las venas de las piernas o los pulmones en el pasado.
- Busque ayuda médica de inmediato si presenta algún signo o síntoma de coágulos sanguíneos durante el tratamiento con CIBINQO, incluidos:
 - o hinchazón, dolor o sensibilidad al tacto en una o ambas piernas
 - o dolor de pecho o espalda alta súbito y sin explicación
 - o falta de aliento o dificultad para respirar

6. Cambios en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio

Su profesional de la salud debe llevar a cabo pruebas de sangre antes de comenzar a tomar CIBINQO y durante el tratamiento de CIBINQO para verificar los siguientes:

- **recuento bajo de linfocitos.** Los linfocitos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones.
- **recuento bajo de neutrófilos.** Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones.
- **recuento bajo de glóbulos rojos.** Esto puede significar que tiene anemia, lo que puede hacerlo sentir débil y cansado.
- **recuento bajo de plaquetas.** Las plaquetas ayudan a formar coágulos y a detener o prevenir el sangrado.

No debe tomar CIBINQO si sus recuentos de linfocitos, neutrófilos, glóbulos rojos o plaquetas son demasiado bajos. Su profesional de la salud puede suspender el tratamiento de CIBINQO por un periodo de tiempo, de ser necesario, debido a cambios en estos resultados de pruebas de laboratorio.

Aumento en los niveles de colesterol. Además, puede tener aumentos en la cantidad de grasas en la sangre. Su profesional de la salud debe hacerle pruebas de colesterol alrededor de 4 semanas después de comenzar a tomar CIBINQO y luego según sea necesario.

Vea “¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de CIBINQO?” para más información acerca de los efectos secundarios.

¿Qué es CIBINQO?

CIBINQO es un medicamento recetado que es un inhibidor de la cinasa de Janus (JAK). CIBINQO se usa para tratar a adultos y niños de 12 años o mayores con dermatitis atópica (eczema) de moderada a severa que no respondieron a otro tratamiento y no se controla bien con terapias recetadas, incluidos medicamentos biológicos o cuando estos medicamentos no pueden tolerarse.

No se conoce si CIBINQO es seguro y eficaz en niños menores de 12 años.

¿Quién no debe tomar CIBINQO?

No tome CIBINQO si toma medicamentos que previenen los coágulos sanguíneos (medicamentos antiplaquetarios), excepto por dosis bajas de aspirina hasta una dosis de 81 mg diarios durante los primeros 3 meses del tratamiento con CIBINQO.

Antes de tomar CIBINQO, infórmele a su profesional de la salud acerca de todos sus padecimientos, incluido si:

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de CIBINQO?”
- tiene una infección
- fuma en la actualidad o ha fumado en el pasado
- ha tenido un ataque cardíaco, otros problemas cardíacos o derrame cerebral
- tiene problemas de riñón o problemas de hígado
- tiene recuento de plaquetas bajo o recuento de glóbulos blancos bajo
- tiene niveles altos de grasas en la sangre (colesterol alto)
- tiene problemas de la visión, incluidos cataratas o desprendimiento de retina
- ha recibido recientemente o tiene programado recibir una inmunización (vacuna). Las personas que toman CIBINQO no deben recibir vacunas atenuadas.
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. No se conoce si CIBINQO hará daño al feto.
 - o **Registro de Exposición Durante Embarazo.** Pfizer tiene un registro para mujeres que toman CIBINQO durante el embarazo. El propósito de este registro es verificar la salud suya y de su bebé. Si está embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con CIBINQO, converse con su profesional de la salud acerca de cómo inscribirse en el registro de embarazo, o puede comunicarse con el registro llamando al 1- 877-311-3770 o accediendo a www.cibinqopregnancyregistry.com.
- está lactando o tiene planes de lactar. No se conoce si CIBINQO pasa a la leche materna. Usted y su profesional de la salud deben decidir si tomar CIBINQO o amamantar. No debe hacer ambos.

Déjele saber a su profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los recetados y los que no requieren receta, vitaminas y suplementos herbarios. CIBINQO y otras medicinas pueden afectarse unas a las otras y causar efectos secundarios.

En especial, déjele saber a su profesional de la salud si usa aspirina o alguna terapia antiplaquetaria. (Consulte la sección “¿Quién no debe tomar CIBINQO?”). Pregunte a su profesional de la salud si no está seguro.

Conozca los medicamentos que usa. Mantenga una lista de ellos para mostrarla a su profesional de la salud y al farmacéutico cada vez que obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar CIBINQO?

- Tome CIBINQO exactamente como su profesional de la salud se lo indica.
- Tome CIBINQO 1 vez al día, cerca de la misma hora todos los días.
- Trague las tabletas de CIBINQO enteras con agua. No las parta, triture ni mastique.
- Puede tomar CIBINQO con o sin alimentos.
- CIBINQO puede usarse con o sin esteroides tópicos recetados para la dermatitis atópica. Los medicamentos tópicos recetados son lociones, cremas o ungüentos que se aplican en la piel.
- Si omite una dosis, tómese la dosis lo antes posible. Si faltan menos de 12 horas antes de la próxima dosis, omita la dosis. Tome la próxima dosis a la hora programada.
- En caso de sobredosis, busque ayuda médica o llame al centro de envenenamientos al 1-800-222-1222 de inmediato. Además, hay asesoramiento disponible en línea en poisonhelp.org.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de CIBINQO?

CIBINQO puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de CIBINQO?”

Los efectos secundarios más comunes de CIBINQO incluyen:

• Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de CIBINQO?”

- resfriado común
- náusea
- dolor de cabeza
- herpes simple, incluidas aftas bucales
- aumento en el nivel sérico de creatina fosfocinasa
- mareo
- infección del tracto urinario
- cansancio
- acné
- vómitos
- dolor de la boca y la garganta
- influenza
- malestar estomacal
- infección cutánea bacteriana (impétigo)
- presión arterial alta
- erupción alérgica de la piel a algo con lo que estuvo en contacto
- dolor en el área estomacal
- culebrilla
- recuento bajo de plaquetas

Ha ocurrido separación o desgarre del revestimiento de la parte trasera del ojo (desprendimiento de retina) en personas con dermatitis atópica tratadas con CIBINQO. Converse con su profesional de la salud de inmediato si presenta algún cambio súbito en la visión durante el tratamiento con CIBINQO.

CIBINQO puede causar problemas de fertilidad en mujeres, lo que puede afectar su capacidad para quedar embarazada. Converse con su profesional de la salud si le preocupa su fertilidad.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de CIBINQO.

Llame a su médico para solicitar consejo médico acerca de los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Además, puede notificar los efectos secundarios a Pfizer al 1-800-438-1985.

¿Cómo debo guardar CIBINQO?

- Guarde CIBINQO a temperatura ambiente entre 68°F a 77°F (20°C a 25°C).
- Guarde CIBINQO en el envase original.
- El envase viene con un cierre a prueba de niños.

Guarde CIBINQO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general acerca del uso seguro y eficaz de CIBINQO. A veces, los medicamentos se recetan para propósitos distintos de los mencionados en la Guía del Medicamento. No use CIBINQO para un padecimiento para el cual no fue recetado. No comparta CIBINQO con otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.

Puede solicitarle al farmacéutico o profesional de la salud información acerca de CIBINQO escrita para profesionales de la salud.

¿Qué ingredientes tiene CIBINQO?

Ingrediente activo: abrocitinib

Ingredientes inactivos: fosfato de calcio dibásico anhidro, hipromelosa, óxido de hierro rojo, monohidrato de lactosa, Macrogol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, dióxido de titanio y triacetina.



Distribuido por
Pfizer Labs
División de Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-1424-3.0



professional
translation
services

Certificate of Translator

I, Rafaela Mena, of legal age, resident of San Juan, Puerto Rico, registered pharmacist in Puerto Rico with license number 2313, and professional translator accredited member in good standing of the American Translators Association, HEREBY CERTIFY that, to the best of my knowledge and abilities, the foregoing Spanish translated document, **CIBINQO USPI LAB-1423-3.0 and Medication Guide LAB-1424-3.0**, are a true and faithful rendering of the original English text, which I have seen as described herein.

In San Juan, Puerto Rico, today, **May 9, 2024**

Rafaela Mena, RPh, MA

H-22 Maracaibo Park Gardens
San Juan Puerto Rico 00926
(787) 616-0715, Fay.Mena@translationspr.com

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CIBINQO safely and effectively. See full prescribing information for CIBINQO.

CIBINQO® (abrocitinib) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2022

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), and THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increased risk of serious bacterial, fungal, viral and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Discontinue treatment with CIBINQO if serious or opportunistic infection occurs. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative latent TB test. (5.1)
- Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. CIBINQO is not approved for use in RA patients. (5.2)
- Malignancies have occurred with CIBINQO. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)
- MACE has occurred with CIBINQO. Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)
- Thrombosis has occurred with CIBINQO. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers. (5.5)

- CYP2C19 poor metabolizer: 50 mg once daily or 100 mg once daily for those patients who are not responding to 50 mg once daily. (2.4)
- For dosage modifications for certain adverse reactions, see Full Prescribing Information. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CIBINQO Tablets: 50 mg, 100 mg, and 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Antiplatelet therapies except for low-dose aspirin (≤ 81 mg daily), during the first 3 months of treatment. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Laboratory Abnormalities:** Laboratory monitoring is recommended due to potential changes in platelets, lymphocytes, and lipids. (5.6)
- Immunizations:** Avoid use of live vaccines immediately prior to, during and immediately after CIBINQO treatment. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse events ($\geq 1\%$ with CIBINQO 100 mg) are nasopharyngitis, nausea, headache, herpes simplex, increased blood creatine phosphokinase, dizziness, urinary tract infection, fatigue, acne, vomiting, impetigo, oropharyngeal pain, hypertension, influenza, gastroenteritis, and dermatitis contact. (6.1)

Most common adverse reactions ($\geq 1\%$ with CIBINQO 200 mg and greater than CIBINQO 100 mg) are nausea, headache, herpes simplex, increased blood creatine kinase, dizziness, urinary tract infection, acne, vomiting, gastroenteritis, upper abdominal pain, abdominal discomfort, herpes zoster, and thrombocytopenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong inhibitors of CYP2C19:** The recommended dosage is 50 mg once daily or 100 mg once daily for those patients who are not responding to 50 mg once daily. (2.5, 7.1)
- Moderate to strong inhibitors of both CYP2C19 and CYP2C9, or strong CYP2C19 or CYP2C9 inducers: Avoid concomitant use. (7.1)
- P-gp substrate where small concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities: Monitor or titrate dosage of P-gp substrate. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation:** Breastfeeding not recommended. (8.2)
- Renal Impairment:** Avoid use in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. (8.6)
- Hepatic Impairment:** Avoid use in patients with severe hepatic impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2023

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1) 02/2023
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.4, 2.5) 12/2023

INDICATIONS AND USAGE

CIBINQO is a Janus kinase (JAK) inhibitor indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years of age and older with refractory, moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies is inadvisable. (1)

Limitation of Use: CIBINQO is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic immunomodulators, or with other immunosuppressants.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For recommended testing, evaluations, and procedures prior to CIBINQO initiation, see Full Prescribing Information. (2.1)
- Recommended dosage is 100 mg orally once daily. (2.2)
- 200 mg orally once daily is recommended for those patients who are not responding to 100 mg once daily. (2.2)
- Moderate renal impairment: 50 mg once daily or 100 mg once daily for those patients who are not responding to 50 mg once daily. (2.3)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, and THROMBOSIS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Testing, Evaluations, and Procedures Prior to Treatment Initiation
- Recommended Dosage
- Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment
- Recommended Dosage in CYP2C19 Poor Metabolizers
- Dosage Modifications due to Strong Inhibitors
- Treatment Discontinuation due to Serious Infections or Hematologic Adverse Reactions
- Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Infections
- Mortality
- Malignancy and Lymphoproliferative Disorders
- Major Adverse Cardiovascular Events
- Thrombosis
- Laboratory Abnormalities
- Immunizations

6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- Effects of Other Drugs on CIBINQO
- Effects of CIBINQO on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy
- Lactation
- Females and Males of Reproductive Potential
- Pediatric Use
- Geriatric Use
- Renal Impairment
- Hepatic Impairment
- CYP2C19 Poor Metabolizers

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- Mechanism of Action
- Pharmacodynamics
- Pharmacokinetics
- Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS, and THROMBOSIS

Serious Infections

Patients treated with CIBINQO may be at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death. The most frequent serious infections reported with CIBINQO were herpes simplex, herpes zoster, and pneumonia [see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)].

If a serious or opportunistic infection develops, discontinue CIBINQO and control the infection.

Reported infections from Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat inflammatory conditions:

- Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative latent TB test.
- Invasive fungal infections, including cryptococcosis and pneumocystosis. Patients with invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease.
- Bacterial, viral, including herpes zoster, and other infections due to opportunistic pathogens.

Avoid use of CIBINQO in patients with an active, serious infection including localized infections. The risks and benefits of treatment with CIBINQO should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infections.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with CIBINQO, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy [see Warnings and Precautions (5.1)].

Mortality

In a large, randomized, postmarketing safety study in rheumatoid arthritis (RA) patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor comparing another JAK inhibitor to TNF blocker treatment, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed with the JAK inhibitor. CIBINQO is not approved for use in RA patients [see Warnings and Precautions (5.2)].

Malignancies

Malignancies were reported in patients treated with CIBINQO. Lymphoma and other malignancies have been observed in patients receiving JAK inhibitors used to treat inflammatory conditions. In RA patients treated with another JAK inhibitor, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk [see Warnings and Precautions (5.3)].

Major Adverse Cardiovascular Events

Major adverse cardiovascular events were reported in patients treated with CIBINQO. In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke), was observed when compared with TNF blockers. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk. Discontinue CIBINQO in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke [see Warnings and Precautions (5.4)].

Thrombosis

Deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in patients treated with CIBINQO. Thrombosis, including PE, DVT, and arterial thrombosis have been reported in patients receiving JAK inhibitors used to treat inflammatory conditions. Many of these adverse reactions were serious and some resulted in death. In RA patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor treated with another JAK inhibitor, a higher rate of thrombosis was observed when compared with TNF blockers. Avoid CIBINQO in patients at risk. If symptoms of thrombosis occur, discontinue CIBINQO and treat appropriately [see Warnings and Precautions (5.5)].

1 INDICATIONS AND USAGE

CIBINQO is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years of age and older with refractory, moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies is inadvisable.

Limitations of Use

CIBINQO is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic immunomodulators, or other immunosuppressants.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Testing, Evaluations, and Procedures Prior to Treatment Initiation

Perform the following tests and evaluations prior to CIBINQO initiation:

- Tuberculosis (TB) infection evaluation – CIBINQO initiation is not recommended in patients with active TB. For patients with latent TB or those with a negative latent TB test who are at high risk for TB, start preventive therapy for latent TB prior to initiation of CIBINQO [see Warnings and Precautions (5.1)].

- Viral hepatitis screening in accordance with clinical guidelines – CIBINQO initiation is not recommended in patients with active hepatitis B or hepatitis C [see Warnings and Precautions (5.1)].

- A complete blood count (CBC) – CIBINQO initiation is not recommended in patients with a platelet count $<150,000/\text{mm}^3$, an absolute lymphocyte count $<500/\text{mm}^3$, an absolute neutrophil count $<1,000/\text{mm}^3$, or a hemoglobin value <8 g/dL [see Warnings and Precautions (5.6)].

Complete any necessary immunizations, including herpes zoster vaccinations, in agreement with current immunization guidelines prior to CIBINQO initiation [see Warnings and Precautions (5.7)].

2.2 Recommended Dosage

The recommended dose is 100 mg once daily. If an adequate response is not achieved with CIBINQO 100 mg once daily, consider increasing the dosage to 200 mg once daily.

Discontinue CIBINQO if an adequate response is not achieved with 200 mg once daily.

Use the lowest efficacious dose to maintain response.

CIBINQO can be used with or without topical corticosteroids.

If a dose is missed, administer the dose as soon as possible unless it is less than 12 hours before the next dose, in which case skip the missed dose. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.

2.3 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment

Renal Impairment

CIBINQO dosage recommendations for patients with renal impairment are provided in Table 1 [see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]. In patients with mild and moderate renal impairment, if an adequate response is not achieved with initial dose, the dose of CIBINQO can be doubled [see Dosage and Administration (2.2)].

Table 1. Dosage Recommendations in Patients with Renal Impairment

Renal Impairment Stage	Estimated Glomerular Filtration (eGFR) ¹	Dosage
Mild	60 – 89 mL/minute	CIBINQO 100 mg once daily
Moderate	30 – 59 mL/minute	CIBINQO 50 mg once daily
Severe ²	15 – 29 mL/minute	Not recommended for use
End-Stage Renal Disease ² (ESRD)	<15 mL/minute	

¹ Glomerular filtration rate was estimated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

² Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease include patients on renal replacement therapy.

Hepatic Impairment

CIBINQO is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)].

2.4 Recommended Dosage in CYP2C19 Poor Metabolizers

In patients who are known or suspected to be CYP2C19 poor metabolizers, the recommended dosage of CIBINQO is 50 mg once daily [see Use in Specific Populations (8.8) and Clinical Pharmacology (12.5)]. If an adequate response is not achieved with CIBINQO 50 mg once daily, consider increasing the dosage to 100 mg once daily. Discontinue therapy if inadequate response is seen after dosage increase to 100 mg once daily.

2.5 Dosage Modifications due to Strong Inhibitors

In patients taking strong inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 2C19, reduce the dosage to 50 mg once daily [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. If an adequate response is not achieved with CIBINQO 50 mg daily, consider increasing the dosage to 100 mg once daily. Discontinue therapy if inadequate response is seen after dosage increase to 100 mg once daily.

2.6 Treatment Discontinuation due to Serious Infections or Hematologic Adverse Reactions

Serious or Opportunistic Infections

If a patient develops a serious or opportunistic infection, discontinue CIBINQO and control the infection. The risks and benefits of treatment with CIBINQO should be carefully considered prior to reinitiating therapy with CIBINQO [see Warnings and Precautions (5.1)].

Hematologic Abnormalities

Recommendations for CIBINQO discontinuation for laboratory abnormalities are summarized in Table 2.

Table 2. Recommendations for CIBINQO Discontinuation for Hematologic Abnormalities

Laboratory Measure	Recommendation
Platelet Count $<50,000/\text{mm}^3$	Discontinue CIBINQO and follow with CBC until $>100,000/\text{mm}^3$
ALC $<500/\text{mm}^3$	Treatment should be temporarily discontinued if ALC is less than 500 cells/ mm^3 and may be restarted once ALC return above this value
ANC $<1,000/\text{mm}^3$	Treatment should be temporarily discontinued if ANC is less than $1,000$ cells/ mm^3 and may be restarted once ANC return above this value
Hb value <8 g/dL	Treatment should be temporarily discontinued if Hb is less than 8 g/dL and may be restarted once Hb return above this value

Abbreviations: ALC=absolute lymphocyte count; ANC=absolute neutrophil count; CBC=complete blood count; Hb=hemoglobin

CBC evaluations are recommended at baseline, 4 weeks after treatment initiation and 4 weeks after dosage increase of CIBINQO. Laboratory evaluations may be extended for patients on chronic CIBINQO therapy who develop hematologic abnormalities [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

2.7 Administration Instructions

Administer CIBINQO with or without food at approximately the same time each day. Swallow CIBINQO tablets whole with water. Do not crush, split, or chew CIBINQO tablets.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 50 mg: Pink, oval, film-coated tablet debossed with “PFE” on one side and “ABR 50” on the other.
- 100 mg: Pink, round, film-coated tablet debossed with “PFE” on one side and “ABR 100” on the other.
- 200 mg: Pink, oval, film-coated tablet debossed with “PFE” on one side and “ABR 200” on the other.

4 CONTRAINDICATIONS

CIBINQO is contraindicated in patients taking antiplatelet therapies, except for low-dose aspirin (≤ 81 mg daily), during the first 3 months of treatment [see *Warnings and Precautions (5.6)*, *Drug Interactions (7.2)*, and *Clinical Pharmacology (12.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

The most frequent serious infections reported in clinical studies with CIBINQO for atopic dermatitis were herpes simplex, herpes zoster, and pneumonia [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis and bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections, have occurred in patients receiving JAK inhibitors used to treat inflammatory conditions.

Avoid use of CIBINQO in patients with active, serious infection including localized infections.

Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating CIBINQO in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of a serious or an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses
- with underlying conditions that may predispose them to infection

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with CIBINQO. If a patient develops a serious or opportunistic infection, discontinue CIBINQO. Initiate complete diagnostic testing and appropriate antimicrobial therapy. The risks and benefits of treatment with CIBINQO should be carefully considered prior to reinitiating therapy with CIBINQO.

Tuberculosis

Evaluate and test patients for TB before starting CIBINQO therapy and consider yearly screening for patients in highly endemic areas for TB. CIBINQO is not recommended for use in patients with active TB. For patients with a new diagnosis of latent TB or prior untreated latent TB, or for patients with a negative test for latent TB but who are at high risk for TB infection, start preventive therapy for latent TB prior to initiation of CIBINQO. Monitor patients for the development of signs and symptoms of TB, including patients who were tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy.

Viral Reactivation

Viral reactivation, including herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster, herpes simplex), was reported in clinical trials with CIBINQO [see *Adverse Reactions (6.1)*]. If a patient develops herpes zoster, consider interrupting CIBINQO until the episode resolves.

Hepatitis B virus (HBV) reactivation has been reported in patients receiving JAK inhibitors. Perform viral hepatitis screening in accordance with clinical guidelines before starting therapy and monitor for reactivation during therapy with CIBINQO. CIBINQO is not recommended for use in patients with active hepatitis B or hepatitis C [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Monitor patients with inactive HBV for expression of HBV DNA during therapy with CIBINQO. If HBV DNA is detected during therapy with CIBINQO, consult a liver specialist.

5.2 Mortality

In a large, randomized, postmarketing safety trial of another JAK inhibitor in rheumatoid arthritis (RA) patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, was observed in subjects treated with the JAK inhibitor compared with TNF blockers. CIBINQO is not approved for use in RA.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with CIBINQO.

5.3 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Malignancies, including non-melanoma skin cancer (NMSC), were observed in clinical trials with CIBINQO for atopic dermatitis [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Perform periodic skin examination for patients who are at increased risk for skin cancer. Exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using broad-spectrum sunscreen.

Malignancies, including lymphomas, have occurred in patients receiving JAK inhibitors used to treat inflammatory conditions. In a large, randomized, postmarketing safety trial of another JAK inhibitor in RA subjects, a higher rate of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) was observed in subjects treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. CIBINQO is not approved for use in RA. A higher rate of lymphomas

was observed in subjects treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. A higher rate of lung cancers was observed in current or past smokers treated with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. In this trial, current or past smokers had an additional increased risk of overall malignancies.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with CIBINQO, particularly in patients with a known malignancy (other than a successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy when on treatment, and patients who are current or past smokers.

5.4 Major Adverse Cardiovascular Events

Major adverse cardiovascular events were reported in clinical trials of CIBINQO for atopic dermatitis [see *Adverse Reactions (6.1)*].

In a large, randomized, postmarketing safety trial of another JAK inhibitor in RA subjects 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE) defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), and non-fatal stroke was observed with the JAK inhibitor compared to those treated with TNF blockers. CIBINQO is not approved for use in RA. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with CIBINQO, particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Patients should be informed about the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur. Discontinue CIBINQO in patients that have experienced a myocardial infarction or stroke.

5.5 Thrombosis

Deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) were observed in subjects receiving CIBINQO in the clinical trials for atopic dermatitis [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Thrombosis, including DVT, PE, and arterial thrombosis have been reported in patients receiving JAK inhibitors used to treat inflammatory conditions. Many of these adverse reactions were serious and some resulted in death.

In a large, randomized, postmarketing safety trial of another JAK inhibitor in RA subjects 50 years of age and older with at least one cardiovascular risk factor, higher rates of overall thrombosis, DVT, and PE were observed compared to those treated with TNF blockers. CIBINQO is not approved for use in RA.

Avoid CIBINQO in patients that may be at increased risk of thrombosis. If symptoms of thrombosis occur, discontinue CIBINQO and evaluate and treat patients appropriately.

5.6 Laboratory Abnormalities

Hematologic Abnormalities

Treatment with CIBINQO was associated with an increased incidence of thrombocytopenia and lymphopenia [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Prior to CIBINQO initiation, perform a CBC [see *Dosage and Administration (2.1)*]. CBC evaluations are recommended at 4 weeks after initiation and 4 weeks after dose increase of CIBINQO. Discontinuation of CIBINQO therapy is required for certain laboratory abnormalities [see *Dosage and Administration (2.6)*].

Lipid Elevations

Dose-dependent increase in blood lipid parameters were reported in subjects treated with CIBINQO [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Lipid parameters should be assessed approximately 4 weeks following initiation of CIBINQO therapy and thereafter patients should be managed according to clinical guidelines for hyperlipidemia. The effect of these lipid parameter elevations on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

5.7 Immunizations

Prior to initiating CIBINQO, complete all age-appropriate vaccinations as recommended by current immunization guidelines, including prophylactic herpes zoster vaccinations. Avoid vaccination with live vaccines immediately prior to, during and immediately after CIBINQO therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Serious Infections [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Mortality [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Malignancy and Lymphoproliferative Disorders [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Major Adverse Cardiovascular Events [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Thrombosis [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Laboratory Abnormalities [see *Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of CIBINQO was evaluated in four randomized, placebo-controlled clinical trials (2 monotherapy, 1 combination therapy with topical corticosteroid, and 1 dose-ranging) and one long-term extension trial in subjects with moderate to severe atopic dermatitis (AD). A total of 1623 subjects with moderate to severe atopic dermatitis were treated with CIBINQO in these clinical trials representing 1428 patient-years of exposure. There were 634 subjects with at least 1 year of exposure to CIBINQO.

In the placebo-controlled clinical trials, a total of 1198 subjects were exposed to CIBINQO with 608 subjects receiving CIBINQO 100 mg once daily and 590 subjects receiving CIBINQO 200 mg once daily for up to 16 weeks. The median age of subjects was 33.0 years, 124 subjects (8.1%) were 12 to less than 18 years old and 94 subjects (6.1%) were 65 years of age or older. The majority of subjects were White (68.7%) and male (53.9%).

Adverse reactions occurring at $\geq 1\%$ in any of the treated groups and at a higher rate than in the placebo group are presented in Table 3. A total of 61 (5.1%) subjects treated with CIBINQO were discontinued from the trials due to adverse reactions. The safety profile of CIBINQO in the monotherapy and the combination trial(s) were similar.

Table 3. Adverse Reactions from Placebo-Controlled Trials Reported in $\geq 1\%$ of CIBINQO Treated Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis and at Higher Rate than Placebo for up to 16 Weeks

	Weeks 0-16		
	CIBINQO 200 mg N=590 n (%) ^a	CIBINQO 100 mg N=608 n (%) ^a	Placebo N=342 n (%) ^a
Nasopharyngitis	51 (8.7)	75 (12.4)	27 (7.9)
Nausea	86 (14.5)	37 (6.0)	7 (2.1)
Headache	46 (7.8)	36 (6.0)	12 (3.5)
Herpes simplex ^b	25 (4.2)	20 (3.3)	6 (1.8)
Increased blood creatine phosphokinase	17 (2.9)	14 (2.3)	5 (1.5)
Dizziness	17 (2.9)	11 (1.8)	3 (0.9)
Urinary tract infection	13 (2.2)	10 (1.7)	4 (1.2)
Fatigue	8 (1.3)	10 (1.6)	2 (0.5)
Acne	28 (4.7)	10 (1.6)	0 (0.0)
Vomiting	19 (3.2)	9 (1.5)	3 (0.9)
Impetigo	3 (0.5)	9 (1.5)	1 (0.3)
Oropharyngeal pain	6 (1.0)	8 (1.4)	2 (0.6)
Hypertension	5 (0.8)	7 (1.2)	2 (0.7)
Influenza	6 (1.1)	7 (1.2)	0 (0.0)
Gastroenteritis	8 (1.3)	7 (1.1)	2 (0.6)
Dermatitis contact	3 (0.5)	6 (1.1)	1 (0.3)
Abdominal pain upper	11 (1.9)	4 (0.6)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	7 (1.2)	3 (0.5)	1 (0.3)
Herpes zoster	7 (1.2)	2 (0.3)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	9 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a Study size adjusted percentages

^b Herpes simplex also includes oral herpes, ophthalmic herpes, herpes dermatitis, genital herpes.

Specific Adverse Reactions

Exposure adjusted incidence rates were adjusted by trial size for all the adverse reactions reported in this section.

Overall Infections

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, overall infections were reported in 90 subjects (126.8 per 100 patient-years) treated with placebo, 211 subjects (168.8 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg and 204 subjects (159.5 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg. In all 5 clinical trials, including the long-term extension trial, overall infections were reported in 427 subjects (91.8 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg and 394 subjects (103.2 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg.

Serious Infections

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, serious infections were reported in 2 subjects (2.6 per 100 patient-years) treated with placebo, 6 subjects (3.9 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg, and 2 subjects (1.3 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg. In all 5 clinical trials, including the long-term extension trial, serious infections were reported in 18 subjects (2.3 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg and 16 subjects (2.3 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg. The most commonly reported serious infections were herpes simplex, herpes zoster, and pneumonia.

Herpes Zoster

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, opportunistic infections were generally cases of multidermatomal cutaneous herpes zoster. Herpes zoster was reported in 0 subjects treated with placebo, 3 subjects (1.9 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg and 8 subjects (5.1 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg. In all 5 clinical trials, including the long-term extension trial, herpes zoster was reported in 16 subjects (2.0 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg and 35 subjects (5.2 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg.

Malignancy

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, no malignancy was reported in subjects treated with placebo or CIBINQO 100 mg and in 1 patient (0.65 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg. In all 5 clinical trials, including the long-term extension trial, malignancy was reported in 4 subjects (0.5 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg and 2 subjects (0.3 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg.

Thrombosis

In all clinical trials, including the long-term extension trial, pulmonary embolism was reported in 3 subjects (0.4 per 100 patient-years), who were treated with CIBINQO 200 mg. Deep vein thrombosis was reported in 2 subjects (0.3 per 100 patient-years) who were treated with CIBINQO 200 mg. No thrombosis occurred in subjects treated with CIBINQO 100 mg.

Major Adverse Cardiovascular Events

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, major adverse cardiovascular event (MACE) was reported in 1 subject (0.6 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg. In all 5 clinical trials, including the long-term extension trial, MACE was reported in 1 patient (0.1 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg and 2 subjects (0.3 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg.

Thrombocytopenia

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, treatment with CIBINQO was associated with a dose-related decrease in platelet count. Maximum effects on platelets were observed within 4 weeks, after which the platelet count returned towards baseline despite continued therapy. In all 5 clinical trials, including the long-term extension trial, 6 subjects (0.9 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg had adverse reactions of thrombocytopenia; no subjects treated with CIBINQO 100 mg had an adverse reaction of thrombocytopenia.

Lymphopenia

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, confirmed ALC $< 500/\text{mm}^3$ occurred in 2 subjects (1.2 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 200 mg and 0 subjects treated with CIBINQO 100 mg or placebo. Both cases occurred in the first 4 weeks of exposure.

Lipid Elevations

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, there was a dose-related percent increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), total cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) relative to placebo at Week 4 which remained elevated through the final visit in the treatment period. Adverse reactions related to hyperlipidemia occurred in 1 subject (0.6 per 100 patient-years) exposed to CIBINQO 100 mg, 3 subjects (2.0 per 100 patient-years) exposed to CIBINQO 200 mg.

Retinal Detachment

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, retinal detachment occurred in 1 subject (0.6 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg. In all 5 clinical trials, including the long-term extension trial, retinal detachment occurred in 2 subjects (0.3 per 100 patient-years) treated with CIBINQO 100 mg.

Creatine Phosphokinase Elevations (CPK)

In the placebo-controlled trials, for up to 16 weeks, events of blood CPK increased were reported in 6 subjects (7.5 per 100 patient-years) treated with placebo, 11 subjects (6.9 per 100 patient-years) treated with 100 mg of CIBINQO and 19 subjects (12.3 per 100 patient-years) treated with 200 mg of CIBINQO. Most elevations were transient, there were no reported adverse reactions of rhabdomyolysis.

Pediatric Subjects (12 to less than 18 years of age)

The safety of CIBINQO was assessed in a trial of 284 subjects 12 to less than 18 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis (Trial-AD-4). The safety profile of CIBINQO in these subjects, assessed through the initial treatment period of 12 weeks and the long-term period (213 with at least 52 weeks of abrocitinib exposure), was comparable to the safety profile from trials in adults with atopic dermatitis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on CIBINQO

Table 4 includes drugs with clinically significant drug interactions affecting CIBINQO.

Table 4. Clinically Significant Drug Interactions Affecting CIBINQO

Strong CYP2C19 Inhibitors	
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of CIBINQO with strong CYP2C19 inhibitors increases the combined exposure of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2 which may increase the adverse reactions of CIBINQO [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention</i>	Dosage reduction of CIBINQO is recommended when coadministered with strong CYP2C19 inhibitors [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)].
Moderate to Strong Inhibitors of both CYP2C19 and CYP2C9	
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of CIBINQO with drugs that are moderate to strong inhibitors of both CYP2C19 and CYP2C9 increases the exposure of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2 which may increase the adverse reactions of CIBINQO [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention</i>	Avoid concomitant use of CIBINQO with drugs that are moderate to strong inhibitors of both CYP2C19 and CYP2C9.
Strong CYP2C19 or CYP2C9 Inducers	
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of CIBINQO with strong CYP2C19 or CYP2C9 inducers decreases the combined exposure of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2, which may result in loss of or reduced clinical response [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention</i>	Avoid concomitant use of CIBINQO with strong CYP2C19 or CYP2C9 inducers.

7.2 Effects of CIBINQO on Other Drugs

Table 5 includes clinically significant drug interactions affecting other drugs.

Table 5. Clinically Significant Interactions Affecting Other Drugs

P-gp Substrate Where Small Concentration Changes May Lead to Serious or Life-threatening Toxicities	
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of CIBINQO with P-gp substrate increases plasma concentrations of P-gp substrates and may result in potential adverse reactions of the P-gp substrate where small concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities (e.g., digoxin) [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention</i>	Monitor appropriately or dose titrate P-gp substrate where small concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities when coadministered with CIBINQO.
Antiplatelet Therapy Drugs	
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of CIBINQO with antiplatelet therapy drugs may increase the risk of bleeding with thrombocytopenia [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.5) and <i>Clinical Pharmacology</i> (12.2)].
<i>Intervention</i>	Antiplatelet drugs, except for low-dose aspirin (<81 mg daily), during the first 3 months of treatment are contraindicated with CIBINQO [see <i>Contraindications</i> (4)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to CIBINQO during pregnancy. Pregnant women exposed to CIBINQO and health care providers are encouraged to call 1-877-311-3770.

Risk Summary

Available data from pregnancies reported in clinical trials with CIBINQO are not sufficient to establish a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of abrocitinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposure 11 or 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC comparison, respectively, resulted in maternal dystocia and skeletal variations in rats and no adverse effects in rabbits (see *Data*).

The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. All pregnancies carry some risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. The background risks in the U.S. general population of major birth defects and miscarriages are 2-4% and 15-20% of clinically recognized pregnancies, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study, abrocitinib was administered orally to pregnant rats at doses of 10, 30, or 60 mg/kg/day during the period of organogenesis. No fetal malformations were observed. Abrocitinib increased the incidence of skeletal variations of short 13th ribs at 30 mg/kg/day (11 times the MRHD based on AUC comparison). Increased embryofetal lethality and additional skeletal variations (cervical arches with reduced ventral processes, thickened ribs, and unossified metatarsals) were noted at 60 mg/kg/day (17 times the MRHD based on AUC comparison).

In an embryofetal development study, abrocitinib was administered orally to pregnant rabbits at doses of 10, 30, or 75 mg/kg/day during the period of organogenesis. No abrocitinib-related maternal or developmental toxicity was noted at doses up to 75 mg/kg/day (4 times the MRHD based on AUC comparison).

In a prenatal and postnatal development study, abrocitinib was administered orally to pregnant rats at doses of 10, 30, and 60 mg/kg/day beginning on gestation day 6 and continuing through lactation day 20. Dystocia with prolonged parturition and reduced offspring body weights were noted at 30 mg/kg/day (11 times the MRHD based on AUC comparison). Postnatal survival was markedly decreased at 60 mg/kg/day (17 times the MRHD based on AUC comparison). No maternal toxicity was observed at 10 mg/kg/day (2.4 times the MRHD based on AUC comparison). No abrocitinib-related effects on postnatal developmental, neurobehavioral, or reproductive performance of offspring was noted at doses up to 30 mg/kg/day (11 times the MRHD based on AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of abrocitinib in human milk, the effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production. Abrocitinib was secreted in milk of lactating rats (see *Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the serious adverse findings in adults, including risks of serious infections, malignancy, and thrombosis, advise women not to breastfeed during treatment with CIBINQO and for one day after the last dose (approximately 5-6 elimination half-lives).

Data

Animal Data

Lactating female rats were orally administered a single dose of 10 mg/kg abrocitinib on lactation day 12. Abrocitinib AUC was approximately 5 times greater in milk than in plasma.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Females

Based on the findings in rats, oral administration of CIBINQO may impair female fertility. Impaired fertility in female rats was reversible 1 month after cessation of abrocitinib oral administration [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CIBINQO in pediatric patients 12 years of age and older with atopic dermatitis have been established.

In trials Trial-AD-1 and Trial-AD-2, 124 pediatric subjects 12 to less than 18 years old weighing 25 kg or more with moderate-to-severe atopic dermatitis were enrolled and randomized to receive either CIBINQO 100 mg (N=51), 200 mg (N=48), or matching placebo (N=25) in monotherapy. Additional 284 pediatric subjects 12 to less than 18 years of age weighing 25 kg or more with moderate-to-severe atopic dermatitis, were enrolled and randomized to receive either CIBINQO 100 mg (N=95) or 200 mg (N=94) or matching placebo (N=95) in combination with topical corticosteroids in Trial-AD-4. Efficacy and adverse reaction profile were comparable between the pediatric patients and adults [see *Clinical Studies* (14) and *Adverse Reactions* (6.1)].

The safety and effectiveness of CIBINQO have not been established in pediatric patients below 12 years of age.

Juvenile Animal Toxicity Data

In a juvenile animal toxicity study, abrocitinib was administered orally to juvenile rats at doses of 5, 25, and 75 mg/kg/day from postnatal day 10 (approximately equivalent to a human infant) through postnatal day 63 (approximately equivalent to an adolescent). Abrocitinib caused a reversible, dose-related decrease in the primary spongiosa in the metaphysis of the proximal tibia and distal femur and adverse effects on bone development at all dose levels. Abrocitinib caused irreversible dose-related small or misshapen femoral heads at doses ≥ 5 mg/kg/day (0.8 times the MRHD based on AUC comparison); irreversibly decreased femur size and caused paw malrotation and limb impairment at doses ≥ 25 mg/kg/day (7.2 times the MRHD based on AUC comparison); and fractures at 75 mg/kg/day (27 times the MRHD based on AUC comparison).

In a follow-up study, abrocitinib (25 mg/kg/day, at least 4.5 times the MRHD based on AUC comparison) was orally administered to juvenile rats from postnatal day (PND) 10, 15, 21, or 30 through PND day 63. Administration beginning PND 10 caused adverse macroscopic and microscopic bone findings consistent with the previous juvenile animal study. However, administration beginning PND 15 (approximately equivalent to a 6- to 12-month old infant) caused non-adverse reversible microscopic bone findings. No bone findings were noted when administration began on PND 21 or 30 (approximately equivalent to 2- and 6-year old children, respectively).

8.5 Geriatric Use

A total of 145 (4.6%) subjects 65 years of age and older, while 25 (0.8%) were 75 years of age and older, were enrolled in CIBINQO clinical trials. Clinical trials of CIBINQO did not include sufficient numbers of subjects 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult subjects.

A higher proportion of subjects 65 years of age and older discontinued from clinical trials compared to younger subjects. Among all subjects exposed to CIBINQO, including the long-term extension trial, confirmed ALC $<500/\text{mm}^3$ occurred only in subjects 65 years of age and older. A higher proportion of subjects 65 years of age and older had platelet counts $<75,000/\text{mm}^3$. The incidence rate of herpes zoster in subjects 65 years of age and older treated with CIBINQO (7.40 per 100 patient-years) was higher than that of subjects 18 to less than 65 years of age (3.44 per 100 patient-years).

8.6 Renal Impairment

In patients with severe (eGFR <30 mL/min) and moderate (eGFR 30-59 mL/min) renal impairment, the combined exposure (AUC_{inf,u}) of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2, is increased compared to patients with normal renal function (eGFR ≥ 90 mL/min) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. This may increase the risk of adverse reactions such as infections.

CIBINQO is not recommended for use in patients with severe renal impairment and ESRD including those on renal replacement therapy [see *Dosage and Administration* (2.3)].

A dosage reduction in patients with moderate renal impairment is recommended. No dosage adjustment is required in patients with mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min) [see *Dosage and Administration* (2.3)].

CIBINQO has not been studied in subjects on renal replacement therapy. In Phase 3 clinical trials, CIBINQO was not evaluated in subjects with atopic dermatitis with baseline creatinine clearance values less than 40 mL/min.

8.7 Hepatic Impairment

Avoid use of CIBINQO in patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment. In clinical trials, CIBINQO was not evaluated in subjects with severe (Child Pugh C) hepatic impairment.

Dosage adjustment is not required in patients with mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment based on similar combined exposure (AUC_{inf,u}) of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2 compared to patients with normal hepatic function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.8 CYP2C19 Poor Metabolizers

In patients who are CYP2C19 poor metabolizers, the AUC of abrocitinib is increased compared to CYP2C19 normal metabolizers due to reduced metabolic clearance. Dosage reduction of CIBINQO is recommended in patients who are known or suspected to be CYP2C19 poor metabolizers based on genotype or previous history/experience with other CYP2C19 substrates [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Clinical Pharmacology* (12.5)].

10 OVERDOSAGE

There is no experience regarding human overdosage with CIBINQO. There is no specific antidote for overdose with CIBINQO. In case of an overdose, call Poison Control Center at 1-800-222-1222 for latest recommendations.

11 DESCRIPTION

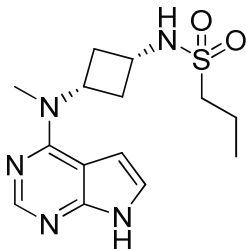
CIBINQO (abrocitinib) tablets contain the free base of abrocitinib, a Janus kinase (JAK) inhibitor, for oral administration.

Abrocitinib is a white to pale colored powder with the following chemical name:

N-((1*s*,3*s*)-3-(methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)propane-1-sulfonamide

The solubility of abrocitinib in water is 0.04 mg/mL at 25°C.

Abrocitinib has a molecular weight of 323.42 g/mol and a molecular formula of C₁₄H₂₁N₅O₂S. The structural formula of abrocitinib is:



Each film-coated tablet contains 50 mg or 100 mg or 200 mg of abrocitinib and the following inactive ingredients: dibasic calcium phosphate anhydrous, hypromellose, iron oxide red, lactose monohydrate, Macrogol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, titanium dioxide, and triacetin.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CIBINQO is a Janus kinase (JAK) inhibitor.

Abrocitinib reversibly inhibits JAK1 by blocking the adenosine triphosphate (ATP) binding site. In a cell-free isolated enzyme assay, abrocitinib was selective for JAK1 over JAK2 (28-fold), JAK3 (>340-fold), and tyrosine kinase (TYK) 2 (43-fold), as well as the broader kinome. The relevance of inhibition of specific JAK enzymes to therapeutic effectiveness is not currently known. Both the parent compound and the active metabolites inhibit JAK1 activity *in vitro* with similar levels of selectivity.

12.2 Pharmacodynamics

Treatment with CIBINQO was associated with dose-dependent reduction in serum markers of inflammation, including high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-31 (IL-31) and thymus and activation regulated chemokine (TARC). These changes returned to near baseline within 4 weeks of drug discontinuation.

Effect on Platelet Count

Treatment with CIBINQO was also associated with a transient, dose-dependent decrease in platelet count with the nadir occurring at a median of 24 days after continuous administration of abrocitinib 200 mg once daily. The percent change from baseline of the nadir increases with decreasing baseline platelet counts (-41.2%, -33.4%, and -26.5% for baseline platelet counts of 170, 220, and 270 × 10³/mm³, respectively). Partial recovery of platelet count (~40% recovery in platelet count by 12 weeks) occurred without discontinuation of the treatment.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 3 times the maximum approved recommended dose, abrocitinib does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Abrocitinib plasma C_{max} and AUC increased dose proportionally up to 200 mg. Steady-state plasma concentrations of abrocitinib are achieved within 48 hours after once daily administration.

Absorption

Abrocitinib is absorbed with over 91% extent of oral absorption and absolute oral bioavailability of approximately 60%. The peak plasma concentrations of abrocitinib are reached within 1 hour.

Effect of Food

Coadministration of CIBINQO with a high-fat, high-calorie meal (total 916 calories, with approximate distribution of 55% fat, 29% carbohydrates, and 16% protein) had no clinically relevant effect on abrocitinib exposures (AUC and C_{max} of abrocitinib increased by approximately 26% and 29%, respectively, and T_{max} was prolonged by 2 hours) [see *Dosage and Administration* (2.7)].

Distribution

After intravenous administration, the volume of distribution of abrocitinib is approximately 100 L. Approximately 64%, 37% and 29% of circulating abrocitinib and its active metabolites M1 and M2, respectively, are bound to plasma proteins. Abrocitinib and its active metabolites M1 and M2 bind predominantly to albumin and distribute equally between red blood cells and plasma.

Elimination

Abrocitinib is eliminated primarily by metabolic clearance mechanisms. The mean elimination half-lives of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2, range 3 to 5 hours.

Metabolism

The metabolism of abrocitinib is mediated by multiple CYP enzymes, CYP2C19 (~53%), CYP2C9 (~30%), CYP3A4 (~11%) and CYP2B6 (~6%). In a human radiolabeled study, abrocitinib was the most prevalent circulating species, with two active polar mono-hydroxylated metabolites identified as M1 (3-hydroxypropyl), and M2 (2-hydroxypropyl). Metabolite M1 is less active than abrocitinib while metabolite M2 is as active as the parent. The pharmacologic activity of abrocitinib is attributable to the unbound exposure of parent molecule (~60%) as well as M1 (~10%) and M2 (~30%) in systemic circulation. The sum of unbound exposures of abrocitinib, M1 and M2, each expressed in molar units and adjusted for relative potencies, is referred to as the combined exposure of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2.

Excretion

After a single radiolabeled abrocitinib dose, less than 1% of the dose was excreted in urine as unchanged drug. The metabolites of abrocitinib, M1 and M2 are excreted predominantly in urine, and are substrates of OAT3 transporter.

Specific Populations

Body weight, sex, race, and age did not have a clinically meaningful effect on CIBINQO exposure.

Patients with Renal Impairment

In a renal impairment study, subjects with severe (eGFR <30 mL/min as estimated by MDRD equation) and moderate (eGFR 30-59 mL/min, MDRD) renal impairment had approximately 191% and 110% increase in the combined exposure (AUC_{inf,u}) of abrocitinib and its active metabolites, M1 and M2, respectively, compared to subjects with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min, MDRD). Based on these results, a clinically significant increase in the combined exposure of abrocitinib and its active metabolites, M1 and M2, is not expected in patients with mild renal impairment (eGFR 60 -89 mL/min, MDRD) [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Use in Specific Population* (8.6)].

CIBINQO has not been studied in subjects on renal replacement therapy [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Use in Specific Population* (8.6)]. In Phase 3 clinical trials, CIBINQO was not evaluated in subjects with atopic dermatitis with baseline creatinine clearance values less than 40 mL/min.

Patients with Hepatic Impairment

Subjects with mild hepatic impairment (Child Pugh A) had approximately 4% decrease in the combined exposure (AUC_{inf,u}) of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2, compared to subjects with normal hepatic function. Subjects with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) had approximately 15% increase in the combined exposure (AUC_{inf,u}) of abrocitinib and its two active metabolites, M1 and M2, compared to subjects with normal hepatic function. These changes are not clinically significant. In clinical trials, CIBINQO has not been studied in subjects with severe (Child Pugh C) hepatic impairment, or in subjects screened positive for active hepatitis B or hepatitis C [see *Use in Specific Populations* (8.7) and *Warnings and Precautions* (5.1)].

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

The effect of coadministered drugs on the pharmacokinetics of abrocitinib is presented in Table 6.

Table 6. Change in Pharmacokinetics of the Combined Exposure of Abrocitinib and its Two Active Metabolites (M1 and M2) in the Presence of Coadministered Drugs

Coadministered Drugs	Regimen of Coadministered Drug	Dose of Abrocitinib	Ratio ^a (90% Confidence Interval)	
			C _{max,u}	AUC _{inf,u}
Strong CYP2C19 and moderate CYP3A inhibitor: Fluvoxamine [see <i>Drug Interactions</i> (7.1)]	50 mg once daily x 9 days	100 mg	1.33 (1.00-1.78)	1.91 (1.74-2.10)
Strong CYP2C19, moderate CYP2C9 and CYP3A inhibitor: Fluconazole [see <i>Drug Interactions</i> (7.1)]	400 mg on Day 1 and 200 mg on Days 2-7	100 mg	1.23 (1.08-1.42)	2.55 ^b (2.42-2.69)
Strong CYP Enzymes Inducers: Rifampin [see <i>Drug Interactions</i> (7.1)]	600 mg once daily x 8 days	200 mg	0.69 (0.50-0.94)	0.44 (0.41-0.47)
OAT3 inhibitor: Probenecid ^c	1,000 mg twice daily x 3 days	200 mg	1.30 (1.04-1.63)	1.66 (1.52-1.80)

^a Ratios for C_{max,u} and AUC_{inf,u} compare coadministration of the drug with abrocitinib versus administration of abrocitinib alone.

^b When coadministered with Fluconazole, the systemic exposure of abrocitinib was approximately 4.8-fold higher compared to when abrocitinib is administered alone.

^c Drug interaction with OAT3 inhibitor is not clinically significant.

The effect of abrocitinib on the pharmacokinetics of coadministered drugs is presented in Table 7.

Table 7. Change in Pharmacokinetics of Coadministered Drugs in the Presence of Abrocitinib

Coadministered Drugs or In Vivo Markers of CYP Activity	Dose Regimen of Abrocitinib	Ratio ^a (90% Confidence Interval)	
		C _{max}	AUC _{inf}
Oral contraceptive: Ethinyl estradiol (EE) and levonorgestrel (LN)	200 mg once daily x 9 days	EE: 1.07 (0.99, 1.15) LN: 0.86 (0.75, 0.97)	EE: 1.19 (1.12, 1.26) LN ^b : 0.98 (0.87, 1.10)
Sensitive CYP3A Substrate: Midazolam	200 mg once daily x 7 days	0.93 (0.84, 1.04)	0.92 (0.86, 0.99)
Sensitive P-gp substrate: Dabigatran	200 mg single dose	1.40 (0.92, 2.13)	1.53 (1.09, 2.15)
Sensitive BCRP and OAT3 substrate: Rosuvastatin	200 mg once daily x 3 days	0.99 (0.86, 1.14)	1.02 (0.93, 1.12)
Sensitive MATE1/2K substrate: Metformin	200 mg once daily x 2 days	0.88 (0.81, 0.96)	0.93 (0.85, 1.03)

^a Ratios for C_{max} and AUC_{inf} compare coadministration of abrocitinib with the drug versus administration of the drug alone.

^b AUC_{last} of levonorgestrel was reported in lieu of AUC_{inf} because the terminal phase of levonorgestrel was not well characterized.

Coadministration of dabigatran etexilate (a P-gp substrate), with a single dose of CIBINQO 200 mg increased dabigatran AUC_{inf} and C_{max} by approximately 53% and 40%, respectively, compared with administration alone. These increases in dabigatran exposure are not considered clinically significant change. However, appropriate dose titration of P-gp substrate where small concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities (e.g., digoxin) when coadministered with the CIBINQO would be needed.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Abrocitinib and its metabolites M1 and M2 are not inhibitors or inducers of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4.

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT) Enzymes: Abrocitinib and its metabolites M1 and M2 are not inhibitors or inducers of UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, or UGT2B7.

Transporter Systems: Abrocitinib is an inhibitor of organic cation transporter (OCT)1 but is not an inhibitor of organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1/1B3, bile salt export pump (BSEP), OAT1 or OCT2.

12.5 Pharmacogenomics

Patients who are CYP2C19 poor metabolizers have little to no CYP2C19 enzyme function compared to CYP2C19 normal metabolizers that have fully functional CYP2C19 enzymes.

After single doses of abrocitinib, CYP2C19 poor metabolizers demonstrated dose-normalized AUC of abrocitinib values that were 2.3-fold higher when compared to CYP2C19 normal metabolizers. Approximately 3-5% of Whites and Blacks and 15 to 20% of Asians are CYP2C19 poor metabolizers [see Dosage and Administration (2.4) and Use in Specific Populations (8.8)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year oral carcinogenicity study in rats, abrocitinib increased the incidence of benign thymomas in female rats at doses of 10 and 30 mg/kg/day (2.8 and 14 times the MRHD, respectively, based on AUC comparison).

Abrocitinib was not carcinogenic in female rats at 3 mg/kg/day (0.6 times the MRHD based on AUC comparison) or male rats at doses up to 30 mg/kg/day (14 times the MRHD based on AUC comparison). Abrocitinib was not carcinogenic in Tg.rasH2 mice at oral doses up to 60 mg/kg/day in males and 75 mg/kg/day in females.

Abrocitinib was not mutagenic in the bacterial mutagenicity assay (Ames assay). Although abrocitinib was aneugenic in the in vitro TK6 micronucleus assay, abrocitinib was not aneugenic or clastogenic in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay.

Abrocitinib did not impair male fertility at doses up to 70 mg/kg/day (26 times the MRHD based on AUC comparison) or female fertility at 10 mg/kg/day (2 times the MRHD based on AUC comparison). Abrocitinib impaired female fertility (reducing fertility index, corpora lutea, and implantation sites) at 70 mg/kg/day (29 times the MRHD based on AUC comparison). Impaired fertility in female rats reversed 1 month after cessation of abrocitinib administration.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of CIBINQO as monotherapy and in combination with background topical corticosteroids was evaluated in 4 randomized, double-blind, placebo-controlled trials [Trial-AD-1 (NCT03349060), Trial-AD-2 (NCT03575871), Trial-AD-3 (NCT03720470), and Trial-AD-4 (NCT03796676)] in 1900 subjects (see Table 8). Trial-AD-1 and Trial-AD-2 enrolled adult and pediatric subjects 12 years of age and older. Trial-AD-3 enrolled only adults (≥18 years of age) and Trial-AD-4 enrolled only pediatric subjects 12 to less than 18 years of age. The trials enrolled subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis as defined by Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥3, Eczema Area and Severity Index (EASI) score ≥16, body surface area (BSA) involvement ≥10%, and Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) ≥4 at the baseline visit prior to randomization.

Baseline Characteristics

In Trial-AD-1, Trial-AD-2, and Trial-AD-3, 53% of subjects were male, 69% of subjects were white, 64% of subjects had a baseline IGA score of 3 (moderate AD), and 36% of subjects had a baseline IGA score of 4 (severe AD). The baseline mean EASI score was 30. The baseline

mean age was 36 years old with 8% of subjects 12 to less than 18 years old and 92% of subjects 18 years of age or older. Subjects in these trials were those who had inadequate response to previous topical therapy or were subjects for whom topical treatments were medically inadvisable or who had received systemic therapies including dupilumab. In each of the trials, over 40% of subjects had prior exposure to systemic therapy. In Trial-AD-1 and Trial-AD-2, 6% of the subjects had received dupilumab, whereas prior use of dupilumab was not allowed in Trial-AD-3.

In Trial-AD-4, 49% of subjects were female, 56% of subjects were White, 33% of subjects were Asian and 6% of subjects were Black. The median age was 15 years and the proportion of subjects with severe atopic dermatitis (IGA of 4) was 38%.

Trial Designs and Endpoints

Trial-AD-1, Trial-AD-2, Trial-AD-3, and Trial-AD-4 assessed the co-primary endpoints of IGA and EASI-75 responses at Week 12. The designs of the trials are summarized in Table 8.

Table 8. Summary of Clinical Trial Designs

Study Name (regimen type)	Population (number of randomized and dosed subjects)	Treatment Arms	Co-Primary Endpoints
Trial-AD-1 (monotherapy)	Subjects 12 years of age or older (387)	Oral administration of: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo	<ul style="list-style-type: none"> IGA response^a at Week 12 EASI-75^b at Week 12
Trial-AD-2 (monotherapy)	Subjects 12 years of age or older (391)	Oral administration of: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo	
Trial-AD-3 (combination therapy)	Subjects 18 years of age or older (837)	Oral administration of: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo Subcutaneous administration of: • Dupilumab 300 mg Q2W SC ^c All subjects received background topical corticosteroids	
Trial-AD-4 (combination therapy)	Subjects 12 to less than 18 years of age (285)	Oral administration of: • CIBINQO 200 mg QD • CIBINQO 100 mg QD • Placebo All subjects received background topical corticosteroids	

Abbreviations: EASI=Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator's Global Assessment; QD=once daily; Q2W=once every 2 weeks.

a. IGA response was based on IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points.

b. EASI-75 was based on ≥75% improvement in EASI from baseline.

c. Dupilumab treatment in Trial-AD-3: An initial dose of 600 mg on day 1, followed by 300 mg Q2W.

Clinical Response

Monotherapy Trials

The results of the CIBINQO monotherapy trials (Trial-AD-1 and Trial-AD-2) are presented in Table 9.

Table 9. Efficacy Results of CIBINQO Monotherapy at Week 12 in Subjects 12 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe AD (Trial-AD-1 and Trial-AD-2)

	Trial-AD-1			Trial-AD-2		
	CIBINQO		Placebo N=77	CIBINQO		Placebo N=78
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156		200 mg QD N=155	100 mg QD N=158	
IGA 0 or 1 ^a	44%	24%	8%	38%	28%	9%
Difference from Placebo (95% CI)	36% (26%, 46%)	16% (7%, 25%)	-	29% (19%, 39%)	19% (9%, 29%)	-
EASI-75 ^b	62%	40%	12%	61%	44%	10%
Difference from Placebo (95% CI)	51% (40%, 61%)	28% (18%, 39%)	-	50% (40%, 61%)	33% (23%, 44%)	-

Abbreviations: CI=confidence interval; EASI=Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator Global Assessment; QD=once daily.

a. IGA responders were subjects with IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points.

b. EASI-75 responders were patients with ≥75% improvement in EASI from baseline.

The proportion of subjects achieving PP-NRS4 at Week 2 (defined as an improvement of ≥4 points from baseline in PP-NRS) was higher in subjects treated with CIBINQO monotherapy 200 mg once daily (28% in Trial-AD-1 and 24% in Trial-AD-2) and 100 mg once daily (11% in both trials) compared to placebo (2% in both trials).

A higher proportion of subjects in the CIBINQO monotherapy 100 mg or 200 mg once daily arms compared to placebo achieved improvement in itching at Week 12.

Combination Therapy Trials

The results of CIBINQO in combination with background topical corticosteroids in subjects 18 years of age and older (Trial-AD-3) are presented in Table 10.

Table 10. Efficacy Results of CIBINQO with Concomitant Topical Corticosteroids at Week 12 in Subjects 18 Years of Age and Older with Moderate-to-Severe AD (Trial-AD-3)

% Responders	CIBINQO		Placebo N=131
	200 mg QD N=226	100 mg QD N=238	
IGA 0 or 1 ^a at Week 12 Difference from Placebo (95% CI)	47% 34% (25%, 42%)	36% 23% (15%, 31%)	14% -
EASI-75 ^b at Week 12 Difference from Placebo (95% CI)	68% 41% (32%, 51%)	58% 32% (22%, 41%)	27% -

Abbreviations: CI=confidence interval; EASI=Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator Global Assessment; QD=once daily.

a. IGA responders were subjects with IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥ 2 points.

b. EASI-75 responders were subjects with $\geq 75\%$ improvement in EASI, from baseline.

The proportions of subjects achieving PP-NRS4 at Week 2 was higher in subjects treated with CIBINQO 200 mg once daily (30%) and 100 mg once daily (14%) in combination with background medicated topical therapies compared to placebo (8%).

The results of CIBINQO in combination with background topical corticosteroids for pediatric subjects 12 to less than 18 years of age (Trial-AD-4) are presented in Table 11.

Table 11. Efficacy Results of CIBINQO with Concomitant Topical Corticosteroids at Week 12 in Pediatric Subjects 12 to less than 18 Years of Age with Moderate-to-Severe AD (Trial-AD-4)

% Responders	CIBINQO		Placebo N=95
	200 mg QD N=94	100 mg QD N=95	
IGA 0 or 1 ^a Difference from Placebo (95% CI)	46% 21% (8%, 34%)	39% 15% (2%, 28%)	24% -
EASI-75 ^b Difference from Placebo (95% CI)	71% 29% (16%, 43%)	64% 23% (10%, 36%)	41% -

Abbreviations: CI=confidence interval; EASI=Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator Global Assessment; N=number of patients treated; QD=once daily.

a. IGA responders were patients with IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥ 2 points.

b. EASI-75 responders were patients with $\geq 75\%$ improvement in EASI from baseline.

The proportion of pediatric subjects 12 to less than 18 years of age achieving PP-NRS4 at Week 2 in Trial-AD-4 was higher with CIBINQO 200 mg once daily (25%) and 100 mg once daily (13%) compared to placebo (8%).

A higher proportion of subjects in the CIBINQO 200 mg once daily arm compared to placebo achieved improvement in itching at Week 12.

Subgroup Analysis (Monotherapy Trials and the Combination Therapy Trial in Subjects 18 Years of Age and Older)

Examination of age, gender, race, weight, and previous systemic AD therapy treatment did not identify differences in response to CIBINQO 100 mg or 200 mg once daily among these subgroups in Trial-AD-1, Trial-AD-2, and Trial-AD-3.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CIBINQO is supplied as:

Dosage Form	Strength	Description	Bottle Size (number of tablets)	NDC Number
Tablets	50 mg	Pink, oval tablet debossed with "PFE" on one side and "ABR 50" on the other.	30 count bottle	0069-0235-30
Tablets	100 mg	Pink, round tablet debossed with "PFE" on one side and "ABR 100" on the other.	30 count bottle	0069-0335-30
Tablets	200 mg	Pink, oval tablet debossed with "PFE" on one side and "ABR 200" on the other.	30 count bottle	0069-0435-30

Store CIBINQO at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F). Keep in original package. The container closure system is child resistant.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Pregnancy Registry

Advise patients to report their pregnancy to 1-877-311-3770 [see Use in Specific Populations (8.1)].

Serious Infections

Inform patients that they may develop infections when taking CIBINQO. Instruct patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of an infection [see Warnings and Precautions (5.1)].

Advise patients that the risk of herpes zoster is increased in patients treated with CIBINQO and some cases can be serious [see Warnings and Precautions (5.1)].

Malignancies

Inform patients that CIBINQO may increase their risk of certain cancers, including skin cancers. Periodic skin examinations are recommended while using CIBINQO. Advise patients that exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using a broad-spectrum sunscreen [see Warnings and Precautions (5.3)].

Major Adverse Cardiovascular Events

Inform patients that CIBINQO may increase their risk of major adverse cardiovascular events (MACE) including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death. Instruct all patients, especially current or past smokers or patients with other cardiovascular risk factors, to be alert for the development of signs and symptoms of cardiovascular events [see Warnings and Precautions (5.4)].

Thrombosis

Advise patients that events of DVT and PE have been reported in clinical trials with CIBINQO. Instruct patients to seek immediate medical attention if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE [see Warnings and Precautions (5.5)].

Laboratory Abnormalities

Inform patients that CIBINQO may affect certain lab tests, and that blood tests are required before and during CIBINQO treatment [see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.6)].

Immunizations

Advise patients that vaccination with live vaccines is not recommended during CIBINQO treatment and immediately prior to or after CIBINQO treatment. Instruct patients to inform the healthcare practitioner that they are taking CIBINQO prior to a potential vaccination [see Warnings and Precautions (5.7)].

Retinal Detachment

Inform patients that retinal detachment has been reported in clinical trials for atopic dermatitis in patients who received CIBINQO. Advise patients to immediately inform their healthcare provider if they develop any sudden changes in vision while receiving CIBINQO [see Adverse Reactions (6.1)].

Infertility

Advise patients who can become pregnant that CIBINQO may impair fertility [see Use in Specific Populations (8.3)].

Lactation

Advise patients not to breastfeed during treatment with CIBINQO [see Use in Specific Populations (8.2)].

Administration

Advise patients not to chew, crush, or split CIBINQO tablets [see Dosage and Administration (2.7)].

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com.

For Medical Information about CIBINQO, please visit www.pfizermedinfo.com or call 1-800-438-1985.



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1423-3.0

Medication Guide
CIBINQO (Si BINK oh)
(abrocitinib)
tablets, for oral use

What is the most important information I should know about CIBINQO?

CIBINQO may cause serious side effects, including:

1. Serious infections

CIBINQO is a medicine that affects your immune system. CIBINQO can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people have had serious infections while taking CIBINQO or other similar medicines, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that can spread throughout the body. Some people have been hospitalized or died from these infections.

- Your healthcare provider should test you for TB before starting treatment with CIBINQO.
- Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during treatment with CIBINQO.

You should not start taking CIBINQO if you have any kind of infection unless your healthcare provider tells you it is okay.

You may be at a higher risk of developing shingles (herpes zoster).

Before starting CIBINQO, tell your healthcare provider if you:

- are being treated for an infection
- have had an infection that does not go away or that keeps coming back
- have diabetes, chronic lung disease, HIV, or a weak immune system
- have TB or have been in close contact with someone with TB
- have had shingles (herpes zoster)
- have had hepatitis B or hepatitis C
- live or have lived or have traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance for getting certain kinds of fungal infections. These infections may happen or become more severe if you use CIBINQO. Ask your healthcare provider if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
- think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
 - fever, sweating, or chills
 - muscle aches
 - cough or shortness of breath
 - blood in your phlegm
 - weight loss
 - warm, red, or painful skin or sores on your body
 - diarrhea or stomach pain
 - burning when you urinate or urinating more often than usual
 - feeling very tired

After starting CIBINQO, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection. CIBINQO can make you more likely to get infections or make any infections that you have worse. If you get a serious infection, your healthcare provider may stop treatment with CIBINQO until your infection is controlled.

2. Increased risk of death in people 50 years of age and older who have at least 1 heart disease (cardiovascular) risk factor and are taking a medicine in the class of medicines called Janus kinase (JAK) inhibitors. CIBINQO is a JAK inhibitor medicine.

3. Cancer and immune system problems

CIBINQO may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works.

- Lymphoma and other cancers, including skin cancers, can happen in people taking CIBINQO.
- People taking a medicine in the class of medicines called Janus kinase (JAK) inhibitors have a higher risk of certain cancers including lymphoma and lung cancer, especially if you are a current or past smoker.
- Follow your healthcare provider's advice about having your skin checked for skin cancer during treatment with CIBINQO. Limit the amount of time you spend in sunlight. Avoid using tanning beds or sunlamps. Wear protective clothing when you are in the sun and use a sunscreen with a high protection factor (SPF 30 and above). This is especially important if your skin is very fair or if you have a family history of skin cancer.

Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.

4. Increased risk of major cardiovascular events such as heart attack, stroke or death in people 50 years of age and older who have at least 1 heart disease (cardiovascular) risk factor and taking a medicine in the class of medicines called JAK inhibitors, especially if you are a current or past smoker.

Some people taking CIBINQO have had major cardiovascular events.

Get emergency help right away if you develop any symptoms of a heart attack or stroke during treatment with CIBINQO, including:

- discomfort in the center of your chest that lasts for more than a few minutes, or that goes away and comes back
- severe tightness, pain, pressure, or heaviness in your chest, throat, neck, or jaw
- pain or discomfort in your arms, back, neck, jaw, or stomach
- weakness in one part or on one side of your body
- slurred speech
- shortness of breath with or without chest discomfort
- breaking out in a cold sweat
- nausea or vomiting
- feeling lightheaded

5. Blood clots

Blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis, DVT) or lungs (pulmonary embolism, PE) can happen in some people taking CIBINQO. This may be life-threatening. Blood clots in the veins of the legs (deep vein thrombosis, DVT) and lungs (pulmonary embolism, PE) have happened more often in people who are 50 years of age and older and with at least 1 heart disease (cardiovascular) risk factor taking a medicine in the class of medicines called Janus kinase (JAK) inhibitors.

- Tell your healthcare provider if you have had blood clots in the veins of your legs or lungs in the past.
- Stop taking CIBINQO and get medical help right away if you have any signs and symptoms of blood clots during treatment with CIBINQO, including:
 - swelling, pain or tenderness in one or both legs
 - sudden, unexplained chest or upper back pain
 - shortness of breath or difficulty breathing

6. Changes in certain laboratory test results

Your healthcare provider should do blood tests before you start taking CIBINQO and during treatment with CIBINQO to check for the following:

- **low lymphocyte count.** Lymphocytes are white blood cells that help the body fight off infections.
- **low neutrophil count.** Neutrophils are white blood cells that help the body fight off infections.
- **low red blood cell count.** This may mean that you have anemia, which may make you feel weak and tired.
- **low platelet count.** Platelets help form clots and stop or prevent bleeding.

You should not take CIBINQO if your lymphocyte counts, neutrophil counts, red blood cell counts, or platelet counts are too low. Your healthcare provider may stop your CIBINQO treatment for a period of time if needed because of changes in these blood test results.

Increased cholesterol levels. You may also have increases in the amount of fat found in your blood. Your healthcare provider should check your cholesterol about 4 weeks after you start CIBINQO, and then as needed.

See “**What are the possible side effects of CIBINQO?**” for more information about side effects.

What is CIBINQO?

CIBINQO is a prescription medicine that is a Janus Kinase (JAK) inhibitor. CIBINQO is used to treat adults and children 12 years of age and older with moderate-to-severe atopic dermatitis (eczema) that did not respond to other treatment and is not well controlled with prescription therapies, including biologic medicines or when these medicines cannot be tolerated.

It is not known if CIBINQO is safe and effective in children under 12 years of age.

Who should not take CIBINQO?

Do not take CIBINQO if you take medicines that prevent blood clots (antiplatelet medicines), except for low-dose aspirin up to a dose of 81 mg each day during the first 3 months of CIBINQO treatment.

Before taking CIBINQO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- See “**What is the most important information I should know about CIBINQO?**”
- have an infection
- are a current or past smoker
- have had a heart attack, other heart problems, or stroke
- have kidney problems or liver problems
- have low platelet counts or white blood cell counts
- have high levels of fat in your blood (high cholesterol)
- have any eye problems, including cataracts or retinal detachment.
- have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). People who take CIBINQO should not receive live vaccines.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if CIBINQO will harm your unborn baby.
 - **Pregnancy Exposure Registry.** Pfizer has a registry for women who take CIBINQO during pregnancy. The purpose of this registry is to check the health of you and your baby. If you are pregnant or become pregnant during treatment with CIBINQO, talk to your healthcare provider about how you can join this pregnancy registry, or you may contact the registry at 1-877-311-3770 or www.cibinqopregnancyregistry.com.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if CIBINQO passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take CIBINQO or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. CIBINQO and other medicines may affect each other causing side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take aspirin or any antiplatelet therapies (See the “**Who should not take CIBINQO?**” section). Ask your healthcare provider if you are unsure.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist whenever you get a new medicine.

How should I take CIBINQO?

- Take CIBINQO exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take CIBINQO 1 time each day, at about the same time each day.
- Swallow CIBINQO tablets whole with water. Do not split, crush, or chew the tablets.
- You can take CIBINQO with or without food.
- CIBINQO can be used with or without prescribed topical steroid medicines for atopic dermatitis. Prescribed topical medicine are lotions, creams, or ointments applied to your skin.
- If you miss a dose, take the dose as soon as possible. If it is less than 12 hours before the next dose, skip the dose. Take the next dose at your usually scheduled time.
- In case of overdose, get medical help or contact a Poison Center expert right away at 1-800-222-1222. Advice is also available online at poisonhelp.org.

What are the possible side effects of CIBINQO?

CIBINQO may cause serious side effects.

See “What is the most important information I should know about CIBINQO?”

The most common side effects of CIBINQO include:

- See “What is the most important information I should know about CIBINQO.”
- common cold
- mouth and throat pain
- nausea
- flu
- headache
- stomach flu
- herpes simplex including cold sores
- bacterial skin infection (impetigo)
- increased blood level of creatine phosphokinase
- high blood pressure
- dizziness
- allergic skin rash to something you came into contact with
- urinary tract infection
- stomach-area pain
- tiredness
- shingles
- acne
- low platelet count
- vomiting

Separation or tear to the lining of the back part of the eye (retinal detachment) has happened in people with atopic dermatitis treated with CIBINQO. Call your healthcare provider right away if you have any sudden changes in your vision during treatment with CIBINQO.

CIBINQO may cause fertility problems in females, which may affect your ability to get pregnant. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all the possible side effects of CIBINQO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Pfizer at 1-800-438-1985.

How should I store CIBINQO?

- Store CIBINQO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store CIBINQO in the original package.
- The container has a child resistant closure.

Keep CIBINQO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of CIBINQO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use CIBINQO for a condition for which it was not prescribed. Do not give CIBINQO to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about CIBINQO that is written for health professionals.

What are the ingredients in CIBINQO?

Active ingredient: abrocitinib

Inactive ingredients: dibasic calcium phosphate anhydrous, hypromellose, iron oxide red, lactose monohydrate, Macrogol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, titanium dioxide, and triacetin.



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1424-3.0