

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)

INDICACIONES Y USO

CIBINQO es un inhibidor de la cinasa de Janus indicado para el tratamiento de adultos 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)
- 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 reacciones adversas específicas, 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 ($\geq 1\%$) en sujetos que recibieron 100 mg y 200 mg incluyen: nasofaringitis, náusea, dolor de cabeza, herpes simple, aumento de creatina fosfocinasa sérica, mareo, infección del tracto urinario, cansancio, acné, vómitos, dolor orofaríngeo, influenza, gastroenteritis.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) en sujetos que recibieron 100 mg o 200 mg también incluyen: impétigo, hipertensión, dermatitis de contacto, dolor abdominal superior, malestar 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: 01/2022

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

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.

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 oportunista, 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, aun 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 amplio, aleatorizado, poscomercialización de seguridad 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 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 adultos 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 otras 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/mm³, recuento linfocitario absoluto <500/mm³, recuento neutrofílico absoluto <1,000/mm³ o valor de hemoglobina <8 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 por vía oral una vez al día.

De no alcanzarse una respuesta adecuada con 100 mg de CIBINQO por vía oral una vez al día después de 12 semanas, considere aumentar la dosis a 200 mg por vía oral una vez al día. Descontinúe la terapia de observarse una respuesta inadecuada después de un aumento de dosis a 200 mg una vez al día.

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 sujetos con insuficiencia renal leve y moderada, de no lograrse una respuesta adecuada al cabo de 12 semanas, se puede duplicar 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 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) u 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 por vía oral una vez al día de CIBINQO al cabo de 12 semanas, considere un aumento de dosis a 100 mg por vía oral 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 en la Dosis Debido a 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 por vía oral una vez al día de CIBINQO al cabo de 12 semanas, considere un aumento de dosis a 100 mg por vía oral 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/mm ³	Descontinúe CIBINQO y dé seguimiento con CBC hasta >100,000/mm ³
ALC <500/mm ³	Debe descontinuarse el tratamiento temporalmente si el ALC es inferior a 500 células/mm ³ y reiniciarse una vez el ALC regrese a niveles sobre este valor
ANC <1,000/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 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 pacientes 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 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 corticoesteroides 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 y 608 sujetos recibieron 100 mg una vez al día de CIBINQO y 590 sujetos recibieron 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%). A pesar de que se incluyeron sujetos entre las edades de 12 a 17 años en estos estudios, CIBINQO no está aprobado para el uso en sujetos pediátricos [vea *Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*].

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 rabdomiólisis.

7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

7.1 Efectos de Otros Medicamentos en CIBINQO

La Tabla 4 incluye medicamentos con interacciones entre medicamentos 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 inhibidoras 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 que Cambios Mínimos en las Concentraciones Pueden Causar Toxicidades Graves o Mortales	
Efecto Clínico	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)].
Intervención	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.
Terapia Antiplaquetaria	
Efecto Clínico	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)].
Intervención	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 14 o 5 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 sin 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. Los embarazos conllevan 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 fetal, 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^{ras} costillas cortas con dosis de 30 mg/kg/día (14 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). Se observó un aumento en la letalidad embrionario fetal y variaciones esqueléticas adicionales (arcos cervicales con procesos ventrales reducidos, costillas engrosadas y metatarsos no osificados) con dosis de 60 mg/kg/día (22 veces la DHMR a base de una comparación del AUC).

En un estudio de desarrollo embrionario fetal, 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 (5 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 (14 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 (22 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). No se observó toxicidad materna con dosis de 10 mg/kg/día (3 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 (14 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. 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

La seguridad y eficacia de CIBINQO no se han establecido en pacientes pediátricos.

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 disminuciones reversibles relacionadas con la dosis en la esponjosa primaria en la metafisis de la tibia proximal y el fémur distal. Abrocitinib produjo efectos adversos en el desarrollo óseo con cualquier nivel de dosis. Abrocitinib causó disminución o deformidad de la cabeza femoral con dosis de ≥ 5 mg/kg/día (1.1 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). Abrocitinib también disminuyó de manera irreversible el tamaño del fémur y causó malrotación de la pata y deterioro de las extremidades con dosis ≥ 25 mg/kg/día (10 veces la DHMR a base de una comparación del AUC). En dosis de 75 mg/kg/día (36 veces la DHMR de una comparación del AUC), las fracturas de la pata, por lo general, correspondieron a deterioro de las extremidades, se observó fractura de la tibia en solo una hembra y los efectos observados con las dosis más bajas aumentaron en frecuencia y severidad. No se han observado hallazgos óseos irreversibles en animales más viejos.

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 (AUC_{inf}) 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 en etapa terminal (ERET), incluidos pacientes en 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).

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 (AUC_{inf}) de abrocitinib y sus dos metabolitos activos, M1 y M2, en comparación con pacientes con función hepática normal. En los estudios clínicos, CIBINQO no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) [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.

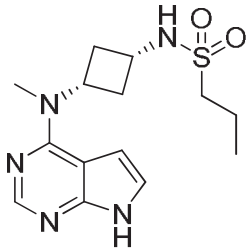
El abrocitinib es un polvo de color blanquecino a pálido con el siguiente nombre químico:

N-((1*s*,3*s*)-3-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*y*)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-32) y la quimiocina activada y regulada (TARC) por el timo. Estos cambios volvieron a cerca de sus niveles iniciales en el lapso de 4 semanas de haber descontinuado 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 diarios de abrocitinib. El cambio porcentual desde el inicio del nivel más bajo aumentó con una disminución desde el inicio del recuento plaquetario (-41.2%, -33.4% y -26.5% para recuentos plaquetarios de inicio de 170, 220 y 270x10³/mm³, respectivamente). La recuperación del recuento plaquetario (~40% de recuperación 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-hidroxipropil), y M2 (2-hidroxipropil). 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 and 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: Digabitrán	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_{inf} 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 (OCT1) 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 (4 y 19 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 (0.8 veces la DHMR a base de una comparación del AUC) ni en ratas macho con dosis de hasta 30 mg/kg/día (19 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 (35 veces la DHMR a base de una comparación del AUC) ni de la fertilidad en hembras en dosis de 10 mg/kg/día (3 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 (39 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 corticoesteroides tópicos de trasfondo fue evaluada en 3 estudios aleatorios, doble ciegos, controlados con placebo [Trial-AD-1 (NCT03349060), Trial-AD-2 (NCT03575871) y Trial-AD-3 (NCT03720470)] en 1615 sujetos de 12 años o más (CIBINQO no está aprobado para uso en pacientes pediátricos) 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.

En general, el 53% de los sujetos eran varones, el 69% de los sujetos eran de raza blanca, el 64% de los sujetos tenían un puntaje IGA de inicio de 3 (dermatitis atópica [DA] moderada) y el 36% de los sujetos tenían un puntaje IGA inicial de 4 (DA severa). El puntaje EASI promedio de inicio fue 30. El promedio de edad de inicio fue 36 años y un 8% de los sujetos tenían 12 años a menos de 18 años y el 92% de los sujetos tenían 18 años o más. Los sujetos de estos estudios tenían una respuesta inadecuada a la terapia tópica previa o eran sujetos en que los tratamientos tópicos no eran aconsejables desde el punto de vista médico o habían recibido terapias sistémicas que incluían dupilumab. En cada estudio, más del 40% de los sujetos habían tenido exposición previa a terapia sistémica. En el Trial-AD-1 y Trial-AD-2, el 6% de los sujetos habían recibido dupilumab, mientras que el uso previo de dupilumab no fue permitido en el Trial-AD-3.

Los estudios Trial-AD-1, Trial-AD-2 y Trial-AD-3 evaluaron los criterios de valoración 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) Duración del Tratamiento	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 combinada) 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 corticoesteroides 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.

*En la población del estudio, se incluyeron pacientes pediátricos de 12 años o más; sin embargo, CIBINQO no está aprobado para uso en pacientes pediátricos.

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 con DA de Moderada a Severa (Trial-AD-1 y 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 o 1 ^a	44%	24%	8%	38%	28%	9%
Diferencia con (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.

Estudio de terapia combinada

Los resultados de CIBINQO en combinación con la terapia de corticoesteroides tópicos de trasfondo (Trial-AD-3) se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de Eficacia de CIBINQO con Corticoesteroides 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 1 ^a 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.

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%).

En un análisis de la edad, género, raza, peso y terapia de DA sistémica previa no se pudieron identificar 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 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 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 [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 en cuanto a 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 de 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 reproductivo 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 a no 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
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-1423-1.0

**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 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 recurre.
- 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 | ○ flema sanguinolenta | ○ diarrea o dolor estomacal |
| ○ dolores musculares | ○ pérdida de peso | ○ ardor al orinar u orinar más frecuente de lo usual |
| ○ tos o falta de aliento | ○ piel tibia, rojiza o dolorida o llagas en el cuerpo | ○ 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.

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 con 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:
 - hinchazón, dolor o sensibilidad al tacto en una o ambas piernas
 - dolor de pecho o espalda alta súbito y sin explicación
 - falta de aliento o dificultad para respirar

6. Cambios en los resultados de pruebas de laboratorio específicas

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 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. Además, puede tener cambios en otras pruebas de laboratorio, como los niveles de colesterol en la sangre.

Su profesional de la salud debe hacerle pruebas de sangre alrededor de 4 semanas después de comenzar a tomar CIBINQO y 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de CIBINQO para detectar los recuentos de células sanguíneas, y tan frecuente como sea necesario de otras pruebas de laboratorio.

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 con dermatitis atópica de moderada a severa (eczema) que no responden a otro tratamiento y no se controla bien con terapias recetadas, incluidos medicamentos biológicos o en adultos que no pueden tolerar estas terapias.

No se conoce si CIBINQO es seguro y eficaz en niños.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento con CIBINQO, no tome CIBINQO junto con otros medicamentos que previenen los coágulos sanguíneos. Puede tomar dosis bajas de aspirina hasta una dosis de 81 mg diarios durante este tiempo si su profesional de la salud se lo receta.

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 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.
 - **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 algún antiplaquetario. Vea “**No tome CIBINQO si.**” 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 las tabletas.
- Puede tomar CIBINQO con o sin alimentos.
- CIBINQO puede usarse con o sin medicamentos 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.
- Si toma demasiado CIBINQO, llame al centro de control de envenenamientos al 1-800-222-1222 de inmediato.

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

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.

Ha ocurrido separación o desgarre del revestimiento de la parte trasera del ojo (desprendimientos 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.

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
Una división de Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-1424-1.0