

## 喜績果 50/100/200 毫克膜衣錠

### CIBINQO 50/100/200 mg film-coated tablets

喜績果 50 毫克膜衣錠 衛部藥輸字第 028233 號

喜績果 100 毫克膜衣錠 衛部藥輸字第 028234 號

喜績果 200 毫克膜衣錠 衛部藥輸字第 028235 號

須由醫師處方使用

#### 1. 性狀

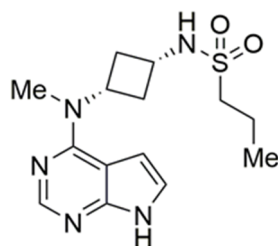
Abrocitinib 是白色到灰白色粉末，化學名稱為：

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

Abrocitinib 在 25°C 時水中的溶解度為 0.04 毫克/毫升。

Abrocitinib 的分子式為 C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S，而分子量為 323.42 Daltons。

Abrocitinib 的結構式為：



#### 1.1 有效成分及含量

##### 喜績果 50 毫克膜衣錠

每錠膜衣錠含有 50 毫克的 abrocitinib

##### 喜績果 100 毫克膜衣錠

每錠膜衣錠含有 100 毫克的 abrocitinib

##### 喜績果 200 毫克膜衣錠

每錠膜衣錠含有 200 毫克的 abrocitinib

#### 1.2 賦形劑

##### 錠劑成分

Microcrystalline cellulose (E460i)  
Calcium hydrogen phosphate anhydrous (E341ii)  
Sodium starch glycolate  
Magnesium stearate (E470b)

#### 膜衣

Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Lactose monohydrate  
Macrogol (E1521)  
Triacetin (E1518)  
Iron red oxide (E172)

#### 已知作用的賦形劑

每錠喜續果 50 毫克膜衣錠含有 1.37 毫克 lactose monohydrate。

每錠喜續果 100 毫克膜衣錠含有 2.73 毫克 lactose monohydrate。

每錠喜續果 200 毫克膜衣錠含有 5.46 毫克 lactose monohydrate。

### **1.3 劑型**

膜衣錠 (錠劑)

### **1.4 藥品外觀**

喜續果 50 毫克膜衣錠

粉色橢圓錠，一面壓印「PFE」字樣，另一面壓印「ABR 50」字樣。

喜續果 100 毫克膜衣錠

粉色圓形錠，一面壓印「PFE」字樣，另一面壓印「ABR 100」字樣。

喜續果 200 毫克膜衣錠

粉色橢圓錠，一面壓印「PFE」字樣，另一面壓印「ABR 200」字樣。

## 2. 適應症

適用於治療 12 歲以上患有中度至重度異位性皮膚炎且適合接受全身性治療的病人。

## 3. 用法及用量

### 3.1 用法用量

應由對於異位性皮膚炎有診斷和治療經驗的醫護專業人員進行治療及監督。

#### 用法

每日大約相同時間口服本藥品每日一次，可搭配或不搭配食物服用。

在出現噁心的病人中，服用 CIBINQO 時搭配食物服用可能改善噁心。

錠劑應以水整粒吞服，不得切割、壓碎或嚼碎，因為這些方法尚未在臨床試驗中進行研究。

#### 劑量

CIBINQO 治療的建議劑量為 200 毫克或 100 毫克每日一次。對大多數病人的建議起始劑量為 200 毫克每日一次，對 65 歲以上成人、12歲以上青少年（12 至 17 歲），以及其他有較高風險發生副作用的病人，或較無法耐受不良反應者（參閱第 5.1 及 8.1 節），建議起始劑量為 100 毫克每日一次。每日最大劑量為 200 毫克。

治療期間可依據耐受性及療效而減少或增加劑量。當病人接受 200 毫克之劑量並達到疾病控制後可考慮調降劑量。

CIBINQO 可以併用或不併用異位性皮膚炎的藥物局部治療。

對於經過 24 週治療後沒有顯示治療效益證據的病人，應考慮停止治療。

#### 治療開始

在血小板計數  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、絕對淋巴球計數 (ALC)  $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、絕對嗜中性白血球計數 (ANC)  $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$  或血紅素數值  $< 8 \text{ g/dL}$  的病人中，不得開始治療（請參閱第 5.4 節）。

#### *漏服劑量*

如果漏服劑量，建議病人應盡快服用，除非距離下一劑少於 12 小時，若是這種情況下則病人不必服用該漏服劑量。此後應繼續按照排定時間定期服藥。

#### *中斷劑量*

如果病人出現嚴重感染、敗血症或伺機性感染，請考慮中斷劑量直到感染情形已受控制（請參閱第 5.1 節）。

如表 1 所述，可能需要中斷給藥以處理實驗室異常結果（請參閱第 5.4 節）。

#### *交互作用*

在接受細胞色素 P450 (CYP) 2C19 強效抑制劑（如 fluvoxamine、fluconazole、fluoxetine 及 ticlopidine）治療的病人中，CIBINQO 的建議起始劑量應減少一半至 100 毫克或 50 毫克每日一次。

不建議將 CIBINQO 與 CYP2C19/CYP2C9 酵素的中效或強效誘導劑（如 rifampicin、apalutamide、efavirenz、enzalutamide、phenytoin）併用（請參閱第 7 節）。

#### 不相容性

無

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 腎功能不全

輕度腎功能不全的病人（即腎小球過濾率估計值 (eGFR) 為 60 至 < 90 mL/min）不需要調整劑量。

在患有中度（eGFR 30 至 < 60 mL/min）腎功能不全的病人中，CIBINQO 的建議劑量應減少一半至 100 毫克或 50 毫克每日一次（請參閱第 11 節）。

對於重度（eGFR<30 mL/min）腎功能不全的病人，建議起始劑量為 50 毫克，每日一次。每日最大劑量為 100 毫克（請參閱第 11 節）。

未曾對患有末期腎病 (ESRD) 且接受腎臟替代療法的病人進行 CIBINQO 研究。

#### 肝功能不全

輕度 (Child Pugh A) 或中度 (Child Pugh B) 肝功能不全的病人不需調整劑量。重度 (Child Pugh C) 肝功能不全的病人不可使用 CIBINQO（請參閱第 4 節）。

#### 老年人

≥65 歲病人的建議起始劑量為每日一次 100 毫克（請參閱第 5.1 節）。

#### 兒童族群

12 歲以上青少年（12 至 17 歲）的建議起始劑量為每日一次 100 毫克。未滿 12 歲兒童使用 CIBINQO 的安全性及療效尚未確立，目前尚無資料。

## 4. 禁忌

- 對活性成分或任何列於第 1.2 節之賦形劑過敏。
- 活動性嚴重全身性感染，包括結核病 (tuberculosis, TB)（請參閱第 5.1 節）。
- 重度肝功能不全（請參閱第 3.3 節）。
- 懷孕與哺乳（請參閱第 6.1 及 6.2 節）。

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 嚴重感染

在接受 CIBINQO 治療的病人中曾報告有嚴重感染。臨床試驗中最常見的嚴重感染為單純疱疹、帶狀疱疹和肺炎（請參閱第 8.1 節）。

不可開始進行患有活動性嚴重全身性感染的病人治療（請參閱第 4 節）。

下列病人在開始 CIBINQO 前應考量治療的風險與效益：

- 有慢性或復發性感染
- 有結核病之暴露病史
- 有嚴重感染或伺機性感染的病史
- 其曾經在結核病盛行或黴菌病盛行區域居住或旅行；或
- 有潛在狀況可能讓病人容易受感染。

在使用 CIBINQO 治療期間與治療之後，應密切監測病人是否出現感染的徵兆與症狀。在治療期間出現新感染的病人應進行及時且完整的診斷檢測，且應開始進行適當的抗微生物劑治療。應密切監測病人，且如果病人對標準療法沒有反應，則應暫時中斷 CIBINQO 治療。

#### *結核病*

在開始 CIBINQO 治療之前，病人應進行結核病 (TB) 檢測。不應給予活動性結核病病人 CIBINQO。下列病人於開始給予 CIBINQO 之前應先考量進行抗結核病治療：有潛伏性結核病但未治療或有活動性結核病但無法確認有足夠的治療療程，以及對於潛伏性結核病檢測陰性但有結核病感染風險因子的病人。建議諮詢結核病治療的專科醫師，以幫助決定為個別病人開始抗結核病治療是否適當。應密切監測病人是否有結核病的徵兆與症狀，包括在開始療法前有潛伏性結核病感染檢測陰性的病人。

#### *病毒再活化*

臨床試驗中曾報告病毒再活化，包括疱疹病毒再活化（如帶狀疱疹、單純疱疹）（請參閱第 8.1 節）。在 65 歲以上以及基準期時患有重度異位性皮膚炎的病人中，帶狀疱疹感染率較高（請參閱第 8.1 節）。如果病人發生帶狀疱疹，應考量暫時中斷治療，直到帶狀疱疹發作已經緩解。

開始 CIBINQO 治療之前以及治療期間，應依據臨床準則進行病毒性肝炎篩檢。有活動性 B 型肝炎或 C 型肝炎（C 型肝炎 PCR 結果呈陽性）感染證據的病人排除於臨床試驗之外（請參閱第 12 節）。B 型肝炎表面抗原陰性、B 型肝炎核心抗體陽性和 B 型肝炎表面抗體陽性的病人進行了 B 型肝炎病毒 (HBV) DNA 檢測。排除了 HBV DNA 高於最低定量限度 (LLQ) 的病人。HBV DNA 陰性或低於 LLQ 的病人可以開始進行治療；此類病人的 HBV DNA 受監測。如果偵測到 HBV DNA，應諮詢肝臟專科醫師。

## 疫苗接種

目前沒有正在接受 CIBINQO 之病人對於疫苗接種的反應資料。在治療期間或治療前不久應避免使用活性減毒疫苗。在開始使用本藥品治療前，建議按照目前的免疫接種準則，對病人進行所有免疫接種，包括預防性帶狀皰疹疫苗接種。

## 靜脈血栓事件 (包括肺栓塞)

在接受 abrocitinib 治療的病人中，已通報深層靜脈栓塞 (DVT) 和肺栓塞 (PE) 事件 (請參閱第 8.1 節)。在 DVT/PE 高風險病人中，應謹慎使用 CIBINQO。在決定病人 DVT/PE 的風險時應考慮的風險因素包括年齡較大、肥胖、DVT/PE 病史、容易形成血栓的疾病、使用複合荷爾蒙避孕藥或荷爾蒙替代療法、進行重大手術的病人，或長期無法行動者。如果出現 DVT/PE 的臨床表徵，則應中斷治療且應立即評估病人狀態並進行適當治療。

## 死亡

在一項大型、隨機分配、上市後安全性試驗中，另一種 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑與腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑相比，在用於 50 歲及以上且至少有一項心血管風險因子的類風濕性關節炎 (RA) 病人時，觀察到更高的全因死亡率，其中包括心血管猝死。CIBINQO 未被核准用於 RA。

開始或繼續進行 CIBINQO 療法之前，請考慮每位病人的效益和風險。

## 惡性腫瘤 (包括非黑色素瘤皮膚癌)

在 abrocitinib 的臨床試驗中有觀察到惡性腫瘤 (包括非黑色素瘤皮膚癌 [NMSC])。沒有足夠的臨床資料來評估 abrocitinib 暴露與形成惡性腫瘤之間的潛在關係。正在進行長期安全性評估。

對於罹患皮膚癌風險較高的病人，建議定期接受皮膚檢查。應藉由穿戴防護衣物和使用廣效防曬品來限制與陽光和紫外線的接觸。

接受 JAK 抑制劑治療發炎疾病之病人出現了包括淋巴瘤在內的惡性腫瘤。在一項大型、隨機分配、上市後安全性試驗中，另一種 JAK 抑制劑與 TNF 阻斷劑相比，在用於 RA 病人時觀察到更高的惡性腫瘤發生率 (但非黑色素瘤皮膚癌 (NMSC) 除外)。CIBINQO 未被核准用於 RA。與接受 TNF 阻斷劑治療的病

人相比，觀察到接受 JAK 抑制劑治療之病人的淋巴瘤發生率更高。與現有抽煙習慣者或已戒煙者接受 TNF 阻斷劑治療相比，現有抽煙習慣者或已戒煙者接受 JAK 抑制劑治療的肺癌發生率較高。在這項試驗中，現有抽煙習慣者或已戒煙者罹患整體惡性腫瘤的風險更高。

在對於已知罹患惡性腫瘤（除了已成功治療的 NMSC 或子宮頸原位癌以外）的病人開始治療前，或考慮對於出現惡性腫瘤的病人繼續進行 CIBINQO 療法時，都應考慮 CIBINQO 治療的風險和效益。

### 主要心血管不良事件

CIBINQO 治療異位性皮膚炎的臨床試驗曾報告重大心血管不良事件。

在一項大型、隨機分配、上市後安全性試驗中，另一種 JAK 抑制劑與 TNF 阻斷劑相比，在用於 50 歲及以上且至少有一項心血管風險因子的 RA 病人時，觀察到更高的重大心血管不良事件 (MACE)，定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞 (MI)、以及非致命性中風發生率。CIBINQO 未被核准用於 RA。現有抽煙習慣者或已戒煙者的風險更高。

開始或繼續使用 CIBINQO 療法之前先考慮每位病人的益處和風險，特別是現有抽煙習慣者或已戒煙者且具有其他心血管風險因子的病人。應告知病人嚴重心血管事件的症狀以及發生時應採取的措施。曾發生過心肌梗塞或中風的病人應停止使用 CIBINQO。

### 血栓

異位性皮膚炎的臨床試驗中，接受 CIBINQO 治療的病人觀察到深層靜脈栓塞 (DVT) 和肺栓塞 (PE)。

接受 JAK 抑制劑治療發炎疾病之病人中已報告發生血栓，其中包括 DVT、PE 和動脈血栓。許多這些不良反應是嚴重的，有些甚至導致死亡。

在一項大型、隨機分配、上市後安全性試驗中，另一種 JAK 抑制劑與 TNF 阻斷劑治療相比，在用於 50 歲及以上且至少有一項心血管風險因子的 RA 病人時，觀察到更高的整體血栓形成率、DVT 和 PE 發生率。CIBINQO 未被核准用於 RA。

血栓形成風險可能增加的病人避免使用 CIBINQO。如果出現血栓形成症狀，請



停止使用 CIBINQO 並適當評估和治療病人。

### 胚胎-胎兒毒性

懷孕期間禁用 CIBINQO (請參閱第 4、6.1 及 10.3 節)。

### 乳糖 (Lactose)

由於本藥品賦形劑含有乳糖，患有半乳糖不耐症、全乳糖酶缺乏症，或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的病人，不得使用本藥品。

### 鈉含量

此藥品每錠劑的鈉含量少於 1 mmol (23 毫克)，亦即此藥品基本上為「無鈉」。

## **5.3 操作機械能力**

CIBINQO 不具有或僅有很微弱之鎮靜作用。然而，服用 abrocitinib 感到頭暈之病人應該避免駕駛及操作機械。

## **5.4 實驗室檢測**

### 血液檢查異常

在臨床試驗中，在少於 0.5% 病人中確認觀察到  $ALC < 0.5 \times 10^3/mm^3$  和血小板計數  $< 50 \times 10^3/mm^3$  (請參閱第 8.1 節)。在血小板計數  $< 150 \times 10^3/mm^3$ 、 $ALC < 0.5 \times 10^3/mm^3$ 、 $ANC < 1 \times 10^3/mm^3$  或血紅素數值  $< 8 g/dL$  的病人中，不得開始 CIBINQO 治療(請參閱第 3.1 節)。應根據常規病人處置方式，在治療開始後 4 週以及隨後監測全血球計數 (請參閱表 1)。

### 脂質

在接受 abrocitinib 相較於安慰劑治療的病人中曾報告血脂參數呈現劑量依賴型增加 (請參閱第 8.1 節)。應在開始 CIBINQO 治療後約 4 週以及隨後依據病人的心臟血管疾病風險評估血脂參數。目前尚未測定這些脂質參數升高現象對心血管罹病率及死亡率的影响。脂質參數異常的病人應依據臨床準則進一步監測及處置，因為已知有高脂血症相關的心血管風險。對於具較高心血管風險因子之病人，應考慮 CIBINQO 相較於與其它異位性皮膚炎治療選擇之風險及效益。若選擇 CIBINQO，應依據臨床準則對於血脂濃度進行相應之治療與處置。

### 實驗室監測

#### **表 1. 實驗室測量值和監測指引**

實驗室測量值	監測指引	採取行動
全血球計數，包括血小板計數、絕對淋巴球計數 (ALC)、絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 和血紅素 (Hb)	在治療開始前、開始後 4 週以及之後，根據常規病人處置方式。	血小板：如果血小板計數為 $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，治療應中止。
		ALC：如果 ALC 為 $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，治療應中斷，而一旦 ALC 回到高於此值，可重新開始治療。如果證實，治療應中止
		ANC：如果 ANC 為 $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，治療應中斷，而一旦 ANC 回到高於此值，可重新開始治療。
		Hb：如果 Hb $< 8 \text{ g/dL}$ ，治療應中斷，而一旦 Hb 回到高於此值，可重新開始治療。
脂質參數	在治療開始前、開始後 4 週以及之後，根據高脂血症的臨床準則。	應根據高脂血症的臨床準則監測病人

## 6. 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

沒有 abrocitinib 用於懷孕婦女的資料或資料有限。動物研究顯示此藥有生殖毒性；abrocitinib 會造成懷孕大鼠和兔子的胎兒骨骼變異，且會影響大鼠分娩和週產期前/後的發育（請參閱數據）。禁止在懷孕期間使用 CIBINQO（請參閱第 4 節）。

#### 數據

##### 動物資料

在一項胚胎胎兒發育試驗中，以 10、30 或 60 毫克/公斤/天的 abrocitinib 劑量於器官形成期對妊娠大鼠口服投藥，期間並未觀察到胎兒畸形。30 毫克/公斤/天劑量[相當於最大建議人體劑量 (MRHD) AUC 的 10 倍]的 abrocitinib 增加了第 13 短肋骨變異的發生率。在 60 毫克/公斤/天劑量[相當於 MRHD (AUC) 的 16 倍]下，發現胚胎胎兒致死率增加和額外的骨骼變異（頸弓腹突減少、肋骨增厚和蹠骨未骨化）。

在一項胚胎-胎兒發育試驗中，以 10、30 或 75 毫克/公斤/天的 abrocitinib 劑量於器官形成期對妊娠兔子口服投藥。給藥劑量最高至 75 毫克/公斤/天[相當於 MRHD (AUC) 的 7.6 倍]並未觀察到 abrocitinib 相關母體或發育毒性。

在一項產前與產後發育試驗中，自妊娠第 6 天開始以 10、30 和 60 毫克/公斤/天的 abrocitinib 劑量對妊娠大鼠口服投藥並持續至泌乳第 20 天。給予 30 毫克/公斤/天的劑量時[相當於 MRHD (AUC) 的 10 倍]時，發現分娩時間延長的難產以及後代體重減輕。而給予 60 毫克/公斤/天的劑量時[相當於 MRHD (AUC) 的 16 倍]時，產後存活率顯著降低。當給予 10 毫克/公斤/天的劑量時[相當於 MRHD (AUC) 的 2.3 倍]時，並未觀察到母體毒性。而給予劑量最高至 30 毫克/公斤/天[相當於 MRHD (AUC) 的 10 倍]時，未發現對後代出生後發育、神經行為或生殖表現出現 abrocitinib 相關影響。

## 6.2 哺乳

沒有資料顯示 abrocitinib 是否會出現在人體母乳中、且是否會影響哺乳中的嬰兒或是否會影響母乳的生成。因曾在哺乳大鼠的乳汁中觀察到 abrocitinib，不能排除其對新生兒/嬰兒造成的風險，且在哺乳期間禁止使用 CIBINQO（請參閱第 4 節）。

## 6.3 有生育能力的女性與男性

應建議具有生育能力的女性在治療期間及服用 CIBINQO 最後一劑後的 1 個月內使用有效的避孕方法。應鼓勵適用於具有生育能力的女性採取懷孕計畫和預防措施。

### 生育力

根據在大鼠研究中的發現，口服投與 abrocitinib 可能會導致雌性生育力下降。在停止投與 abrocitinib 之後 1 個月，這些對於雌性大鼠生育力的影響都是可逆的（請參閱第 10.3 節）。

## 6.4 小兒

未滿 12 歲兒童使用 CIBINQO 的安全性及療效尚未確立，目前尚無資料。

### 幼齡動物毒理數據

在一項幼年動物毒性試驗中，自出生後第 10 天開始（約相當於人類嬰兒）持續至出生後第 63 天（約相當於青少年），以 5、25 和 75 毫克/公斤/天的 abrocitinib 劑量對幼年大鼠口服投藥。Abrocitinib 引起脛骨近端和股骨遠端骨骺初級海綿層 (primary spongiosa) 減少，具可逆性與劑量相關性。Abrocitinib 在所有劑量下皆產生骨骼發育之不良反應。Abrocitinib 在劑量  $\geq 5$  毫克/公斤/天（根據 AUC 計算，相當於 MRHD 的 1.1 倍）時，會導致形成不可逆的劑量相關小股骨頭或畸形股骨頭。在劑量  $\geq 25$  毫克/公斤/天（根據 AUC 計算，相

當於 MRHD 的 10 倍)下，abrocitinib 也不可逆地縮小了股骨尺寸並導致爪旋轉不良和肢體損傷。而在劑量 75 毫克/公斤/天 (根據 AUC 計算，相當於 MRHD 的 36 倍)下，爪骨折通常與肢體損傷相應，曾在單一雌性動物中觀察到脛骨骨折，並在給藥劑量較低時觀察到損傷頻率和嚴重程度增加。在較年長的動物中並未觀察到不可逆的骨骼變異。

## 6.5 老年人

CIBINQO 試驗共納入 145 名 65 歲及以上的病人。在老年病人中所觀察到的安全性特性與成人族群相似，但有以下例外：65 歲及以上的病人與年輕病人相比，退出臨床試驗和更可能發生嚴重不良事件的比例更高；65 歲及以上的病人更容易出現低血小板和低絕對淋巴球計數 (ALC) 值；65 歲及以上病人的帶狀疱疹發生率高於年輕病人 (見 8.1 節)。75 歲以上病人的資料有限。

## 7. 交互作用

### 可能會影響 abrocitinib 藥物動力學的藥品

Abrocitinib 主要由 CYP2C19 和 CYP2C9 酵素代謝，由 CYP3A4 和 CYP2B6 酵素代謝的程度比較低。Abrocitinib 的活性代謝物主要經由腎臟排泄，且是有機陰離子運輸蛋白 3 (OAT3) 的受質。因此，CYP2C19 或 CYP2C9 的強效抑制劑或誘導劑，以及 OAT3 運輸蛋白的抑制劑皆可能會影響 abrocitinib 和/或其活性代謝物的體內暴露量。根據這些結果進行的劑量調整 (如適用) 概述於第 3.1 節。

### 併服 CYP2C19/CYP2C9 抑制劑

當 100 毫克 CIBINQO 與 fluvoxamine (強效 CYP2C19 和中效 CYP3A 抑制劑) 或 fluconazole (強效 CYP2C19、中效 CYP2C9 和 CYP3A 抑制劑) 併服時，與單獨使用相比，abrocitinib 活性部分的暴露量 (請參閱第 11 節) 分別增加了 91% 和 155% (請參閱第 3.1 節)。

### 併服 CYP2C19/CYP2C9 誘導劑

在給與多劑 rifampicin (CYP2C19 與 CYP3A 酵素的強效誘導劑及 CYP2C9 的中效誘導劑) 後使用 200 毫克 CIBINQO，導致 abrocitinib 活性部分的暴露量減少了約 56% (請參閱第 3.1 節)。

### 併服 OAT3 抑制劑

當 CIBINQO 200 毫克與 probenecid (一種 OAT3 抑制劑) 併服時, abrocitinib 活性部分暴露增加了約 66%。此增加程度無臨床上的顯著性, 不需要調整劑量。

#### 可能會受到 CIBINQO 影響之藥品的藥物動力學

在與口服避孕藥 ( ethinyl oestradiol/levonorgestrel ) 的藥物交互作用試驗中, 口服避孕藥未受到 CIBINQO 的臨床顯著影響。

在體外, abrocitinib 是 P 糖蛋白 (P-gp) 的抑制劑。將 dabigatran etexilate (一種 P-gp 受質) 與單一劑量的 CIBINQO 200 毫克併服時, 與單獨使用相比, dabigatran 的 AUC<sub>inf</sub> 和 C<sub>max</sub> 分別增加了約 53% 和 40%。Abrocitinib 併用 dabigatran 時應審慎注意。Abrocitinib 對於其他 P-gp 受質的藥物動力學影響尚未經過評估, 應審慎注意, 因為治療指數範圍狹窄的 P-gp 受質, 如 digoxin 的濃度可能會升高。

## **8. 副作用/不良反應**

### **8.1 臨床重要副作用/不良反應**

#### 安全性概況摘要

在安慰劑對照試驗中, 出現在 ≥2% 使用 CIBINQO 200 毫克治療的病人之最常見不良反應為噁心 (15.1%)、頭痛 (7.9%)、痤瘡 (4.8%)、單純皰疹 (4.2%)、血肌酸磷酸激酶增加 (3.8%)、嘔吐 (3.5%)、頭暈 (3.4%) 和上腹痛 (2.2%)。最常見的嚴重不良反應為感染 (0.3%) (請參閱第 5.1 節)。

#### 不良反應列表

在異位性皮膚炎的臨床試驗中, 共有 3,128 名病人接受了 CIBINQO 治療, 表示 2,089 病人-年的暴露。共有 994 名病人暴露至少 48 週。整合了五項安慰劑對照試驗 (703 名病人服用 100 毫克每日一次、684 名病人服用 200 毫克每日一次, 以及 438 名病人服用安慰劑) 以評估使用 CIBINQO 長達 16 週相較於安慰劑的安全性。

表 2 列出在異位性皮膚炎臨床試驗中觀察到的不良反應, 以系統器官分類和發生率呈現, 並使用以下分類: 非常常見 (≥ 1/10); 常見 (≥ 1/100 至 < 1/10); 不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100); 罕見 (≥ 1/10,000 至 < 1/1,000); 非常罕見 (< 1/10,000)。在每一個發生率組別中, 各項不良反應皆按照嚴重度由高排到低列出。

表 2. 不良反應

系統器官分類	非常常見	常見	不常見
感染及寄生蟲感染		單純疱疹 <sup>a</sup> 帶狀疱疹 <sup>b</sup>	肺炎
血液和淋巴系統疾病			血小板減少症 淋巴球減少症
代謝與營養疾病			高脂血症 <sup>c</sup>
神經系統疾病		頭痛 暈眩	
血管疾病			靜脈血栓事件 (包括肺栓塞) <sup>d</sup>
胃腸道疾病	噁心	嘔吐 上腹痛	
皮膚與皮下組織疾病		痤瘡	
實驗室檢查		肌酸磷酸激酶濃度增加 > 5 × ULN <sup>e</sup>	

a. 單純疱疹包括口腔疱疹，眼部單純疱疹，生殖器疱疹和疱疹皮膚炎。

b. 帶狀疱疹包括眼部帶狀疱疹。

c. 高脂血症包括血脂異常和高膽固醇血症。

d. 靜脈血栓事件包括深層靜脈栓塞。

e. 包括在實驗室監測期間偵測到的變化 (請參閱下列文字)。

### 部分不良反應之說明

#### 感染

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，於 27.4% 安慰劑治療病人和 34.9% 及 34.8% 分別接受 CIBINQO 100 毫克及 200 毫克治療的病人中，報告有感染情形。大多數感染為輕度或中度。在 200 毫克和 100 毫克組中相較於安慰劑中通報感染相關藥物不良反應的病人百分比：單純疱疹 (4.2% 及 2.8% 相較於 1.4%)、帶狀疱疹 (1.2% 及 0.6% 相較於 0%)、肺炎 (0.1% 及 0.1% 相較於 0%)。單純疱疹在有單純疱疹或疱疹性濕疹 (eczema herpeticum) 病史的病人中更常發生。大部分帶狀疱疹事件涉及單一皮節 (dermatome) 且為非嚴重的。所有伺機性感染皆是多皮節的皮膚帶狀疱疹 (0.6%)，大多數為非嚴重的。65 歲及 65 歲以上病人之帶狀疱疹發生率 (每 100 病人-年為 7.40)，高於 18 歲至小於 65 歲病人 (每 100 病人-年為 3.44) 以及小於 18 歲病人 (每 100 病人-年為 2.12)。基準期時有重度異位性皮膚炎的病人之帶狀疱疹發生率 (每 100 病

人-年為 4.93) 高於基準期時有中度異位性皮膚炎的病人 (每 100 病人-年為 2.49) (請參閱第 5.1 節)。

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，在安慰劑治療的病人嚴重感染率為每 100 病人-年為 1.81，接受 100 毫克治療的病人每 100 病人-年為 3.32，以及接受 200 毫克治療的病人每 100 病人-年為 1.12。在所有接受 CIBINQO 治療的病人中 (包括長期延伸試驗)，嚴重感染率在 100 毫克治療的病人每 100 病人-年為 2.18 和 200 毫克治療的病人每 100 病人-年為 2.11。最常報告的嚴重感染為單純疱疹、帶狀疱疹和肺炎 (請參閱第 5.1 節)。

#### *靜脈血栓事件 (包括肺栓塞)*

在所有接受 CIBINQO 治療的病人中 (包括長期延伸試驗)，肺栓塞 (PE) 率在 200 毫克治療的病人每 100 病人-年為 0.23 以及 100 毫克治療的病人每 100 病人-年為 0。深層靜脈栓塞 (DVT) 率在 200 毫克治療的病人每 100 病人-年為 0.23 以及 100 毫克治療的病人每 100 病人-年為 0 (請參閱第 5.1 節)。

#### *血小板減少症*

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，治療與劑量相關的血小板計數減少有關。在 4 週內觀察到對血小板的最大影響，此後儘管繼續治療，血小板計數仍會回復至基準期。確認血小板計數  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  報告於 200 毫克治療的病人中佔 0.1%，以及 0% 接受 100 毫克或安慰劑治療的病人中。在所有暴露於 CIBINQO 的病人中 (包括長期延伸試驗)，有 0.1% 接受 200 毫克治療的病人在第 4 週時報告確認血小板計數為  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 。65 歲及 65 歲以上病人發生血小板計數最低點  $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$  的比例較高 (請參閱第 5.1 節)。

#### *淋巴球減少症*

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，確認  $\text{ALC} < 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$  出現於 0.3% 接受 200 毫克治療的病人及 0% 接受 100 毫克或安慰劑治療的病人中。兩個病例都出現在暴露的前 4 週內。在所有暴露於 CIBINQO 的病人中 (包括長期延伸試驗)，確認  $\text{ALC} < 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$  報告於 0.3% 接受 200 毫克治療的病人及 0.1% 接受 100 毫克治療的病人中，大部分為 65 歲及 65 歲以上 (請參閱第 5.1 節)。

#### *脂質升高*

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，第 4 週時的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-c)、整體膽固醇和高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-c) 相較於安慰劑均有劑量相關增加，其在治療期直到最後一次回診皆維持升高狀態。在接受 200 毫克、100 毫克和安慰劑的病人中，第 4 週 LDL-c 的中位變化百分比分別為

9.1%、4.9% 和 -2.8%；在第 12 個月，200 毫克和 100 毫克組的中位變化百分比分別為 22.8% 和 13.7%。在接受 200 毫克、100 毫克和安慰劑的病人中，第 4 週 HDL-c 的中位變化百分比分別為 20.0%、12.1% 和 0%；在第 12 個月，200 毫克和 100 毫克組的中位變化百分比分別為 17.1% 和 8.9%。高脂血症相關事件出現於 0.4% 暴露於 CIBINQO 100 毫克的病人中、0.6% 暴露於 200 毫克的病人中，以及 0% 暴露於安慰劑的病人中（請參閱第 5.4 節）。

#### *肌酸磷酸激酶 (CPK) 濃度升高*

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，於 1.8% 安慰劑治療病人中、1.8% 接受 CIBINQO 100 毫克及 3.8% 接受 200 毫克治療的病人中，報告 CPK 值 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) 顯著增加。大多數增加是暫時性，且都沒有導致停藥的狀況。

#### *噁心*

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，於 1.8% 安慰劑治療病人和 6.3% 及 15.1% 分別接受 100 毫克及 200 毫克治療的病人中報告有噁心情形。在 0.4% 接受 CIBINQO 治療的病人發生因為噁心而停藥。在發生噁心的病人中，63.5% 的病人是在療法的第一週開始發生噁心。噁心持續時間中位數為 15 天。大部分病例的嚴重度為輕至中度。

#### *痤瘡*

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，於 0.2% 安慰劑治療病人和 1.8% 及 4.8% 分別接受 100 毫克及 200 毫克治療的病人中報告有痤瘡情形。沒有受試者因發生痤瘡而停藥。所有病例的嚴重程度均為輕至中度。

#### 兒童族群

總計 635 名青少年（12 歲至未滿 18 歲）已經納入 CIBINQO 的異位性皮膚炎試驗。在異位性皮膚炎臨床試驗的青少年中所觀察到的安全性特性與成人族群相似（請參閱第 3.3 節）。

#### *生長發育*

由 635 名青少年的身高 Standard deviation score (SDS) 顯示，觀察近一年半之生長曲線並沒有顯示出偏差，但更長期之影響目前仍未知。

#### *骨折*

在一項對 490 名青少年病人的分析中，對於用 CIBINQO 100 毫克 和 200 毫克治療的病人，骨折的每 100 病人-年發生率（95% 信賴區間）分別為 0.97（0.20，2.82）和 1.39（0.51，3.02），具有重疊的信賴區間。



## 疑似不良反應的通報

醫藥品獲得核准後的疑似不良反應通報十分重要。可有助於持續監測醫藥品效益/風險平衡。專業醫護人員須向全國不良反應通報中心通報任何疑似不良反應，電話：02-23960100，網址：<https://adr.fda.gov.tw/>。

## 9. 過量

CIBINQO 在臨床試驗中的單一口服劑量最高達 800 毫克，以及每日 400 毫克為期 28 天。在較低劑量病人中觀察到的不良反應是相似的，且未發現任何特定毒性。如果用藥過量時，建議應監測病人是否出現不良反應的徵兆與症狀（請參閱第 8.1 節）。病人若發生不良反應應接受適當治療。

對健康成人自願者投與最高達（包括）單一口服劑量 800 毫克之劑量的藥物動力學資料顯示，預期有超過 90% 的投與劑量會在 48 小時內排出體外。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

藥物治療組：其他皮膚科製劑、皮膚炎藥劑，不包括皮質類固醇；ATC 代碼：D11AH08。

CIBINQO 是 Janus 激酶 (JAK) 1 抑制劑。JAK 屬於細胞內酵素，此酵素會傳遞細胞激素或生長因子與細胞膜上的受體發生交互作用後所產生的訊號，從而影響造血作用與免疫細胞功能。JAK 會促使訊號傳導與轉錄活化因子 (STAT) 磷酸化及活化，STAT 則會調節細胞內活性，包括基因表現。抑制 JAK1 可透過阻止 STAT 磷酸化與活化，調節此訊號傳遞路徑。

在體外生化試驗中，abrocitinib 對 JAK1 的選擇性高於其他 3 種 JAK 異構型 [JAK2 (28 倍)、JAK3 (> 340 倍) 以及酪胺酸激酶 2 (TYK2, 43 倍)]。在細胞中，JAK 以成對的形式運作。相對於僅利用到 JAK2 或 JAK2/TYK2 的訊息路徑，本藥品對於涉及 JAK1 的細胞激素誘導之 STAT 磷酸化之訊息路徑的抑制活性較佳。目前對於特定 JAK 的選擇性抑制與臨床反應之間的關聯性尚不清楚。

### 10.2 藥效藥理特性

#### 藥效學作用

CIBINQO 治療與發炎的血清標記物呈劑量依賴性下降有關，包括高敏感性 C-反應蛋白 (hsCRP)、介白素-31 (IL-31) 以及胸腺和活化調節趨化因子 (TARC)。這些變化在停藥後 4 週內會回復至接近基準期。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 毒理學研究

Abrocitinib 在以大鼠及猴子進行的樞紐性重覆劑量毒性試驗中所觀察到的主要毒性器官包括血液淋巴系統 (大鼠及猴子) 以及骨骼 (大鼠); 其中, 與 abrocitinib 相關之免疫調控作用 (immunomodulatory effects) 與抑制 JAK 訊息傳遞的藥理作用有關。在年齡相當於人類青少年年齡  $\geq 12$  歲的大鼠進行最多 1 個月口服給與 abrocitinib 的毒性試驗中, 在顯微鏡下曾觀察到被認為是暫時且可逆的骨骼營養不良 (microscopic bone dystrophy), 在無效應劑量下, abrocitinib 暴露量 (AUC) 約為 MRHD 的 6.1 倍。在大鼠 6 個月毒性試驗中最多達 25 倍 MRHD (AUC) 的任何劑量下, 或在食蟹猴所執行的所有重覆劑量毒性試驗中 [相當於人類年齡  $\geq 8$  歲; 劑量最多達 MRHD (AUC) 30 倍], 未觀察到此現象。

#### 基因毒性

Abrocitinib 在細菌回復突變性試驗 (Ames 測定) 中沒有致突變性。Abrocitinib 在體外微核試驗中呈現陽性反應, 但根據體內大鼠骨髓微核試驗的結果, Abrocitinib 不具有非整倍體誘導活性或致染色體斷裂性。

#### 致癌性

在 Tg.rasH2 雌性和雄性小鼠所執行的 6 個月致癌性試驗中, abrocitinib 口服劑量最高分別達到 75 mg/kg/day 和 60 mg/kg/day 時, 未觀察到致腫瘤性證據, 但在雌性小鼠的胸腺上皮細胞增生的發生率較高。在大鼠 2 年致癌性試驗中, 雌性大鼠的胸腺增生及良性胸腺瘤發生率較高。在暴露量相當於 MRHD (AUC) 0.6 倍的雌性大鼠, 或在暴露量相當於 MRHD (AUC) 13 倍的雄性大鼠中, 未觀察到 abrocitinib 相關的胸腺瘤證據。本藥品與人類良性胸腺瘤的相關性目前未知。

#### 生育力損害

Abrocitinib 對雄性生育力或精子生成沒有影響。Abrocitinib 在劑量最高至 70 毫克/公斤/天 [相當於 MRHD (AUC) 的 25 倍] 時不會損害雄性生殖力。

Abrocitinib 對雌性生育力造成影響（生育力指數、黃體、及胚胎著床位置數較低，以及著床後胚胎損失增加），但在相當於 MRHD (AUC) 1.9 倍劑量下，未發現對雌性生育力的影響。在停止治療後 1 個月，該影響是可逆的。

## 11. 藥物動力學特性

### 吸收

Abrocitinib 可被良好吸收，口服吸收程度超過 91%，且絕對口服生體可用率約為 60%。Abrocitinib 口服吸收快速，約在 1 小時可達到最高血漿濃度。在臨床治療劑量範圍（50 mg 至 200 mg）內，abrocitinib 的  $C_{max}$  和 AUC 可按劑量呈現成比例的增加。CIBINQO 與高脂食物併服時，高脂食物並不會對 abrocitinib 的體內暴露量造成臨床顯著地影響（AUC 和  $C_{max}$  各增加約 26% 和 29%； $T_{max}$  延長 2 小時）。在臨床試驗中，CIBINQO 並未考慮是否與食物併服（請參閱第 3.1 節）。

### 分佈

靜脈給藥後，abrocitinib 的分佈體積約為 100 公升。Abrocitinib 和其活性代謝物，M1 及 M2，的血漿蛋白結合率分別約為 64%、37% 和 29%。Abrocitinib 和其活性代謝物在紅血球及血漿之間可平均分佈。

### 生物轉化

Abrocitinib 的體外代謝是經由多種 CYP 酵素調節，包括 CYP2C19 (~53%)、CYP2C9 (~30%)、CYP3A4 (~11%) 和 CYP2B6 (~6%)。在一項人類放射性標記試驗中，abrocitinib 是體內循環中最主要的成分，且有 3 種極性單經基化代謝物，分別為：M1 (3-hydroxypropyl)、M2 (2-hydroxypropyl) 及 M4 (pyrrolidinone pyrimidine)。在穩定狀態時，M2 及 M4 是主要代謝物而 M1 為次要代謝物。在 3 種體內循環的代謝物中，M1 和 M2 具有與 abrocitinib 相似的 JAK 抑制特性，但 M4 則不具藥理活性。abrocitinib 的藥理活性主要來自於體循環中的原型藥物 (~60%)、M1 (~10%) 和 M2 (~30%) 之未結合態。Abrocitinib、M1 和 M2 的未結合態之暴露量總和（每項以莫耳單位表示並調整相對效力）稱為 abrocitinib 活性部分。

在體外，abrocitinib 或其代謝物（M1、M2 和 M4）並非 CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4）或尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸轉移酶（UGTs）（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 和 UGT2B7）的顯著抑制劑或誘導劑。Abrocitinib 及其代謝物在臨床有意義濃度

下不是有機陰離子運輸蛋白 (OAT) 3、有機陽離子運輸蛋白 (OCT) 1、多重藥物及毒物化合物排出蛋白 (MATE) 1/2K 以及乳癌抗藥性蛋白 (BCRP)、有機陰離子運輸多肽 (OATP) 1B1/1B3、膽鹽排出幫浦 (BSEP)、OAT1 或 OCT2 的抑制劑。

## 排除

Abrocitinib 排除半衰期約為 5 小時。每日一次 abrocitinib 給藥後 48 小時內可達到 abrocitinib 的穩定狀態血漿濃度。CIBINQO 主要由代謝性清除作用機轉排除，只有不到 1% 劑量以原型藥型態自尿液中排除。Abrocitinib 的代謝物，M1、M2 和 M4，主要經由尿液排除，且為 OAT3 運輸蛋白的受質。

## 特殊族群

### *體重、性別、基因分型、種族和年齡*

體重、性別、CYP2C19/2C9 基因分型、種族和年齡對 CIBINQO 暴露並無臨床意義上的影響（請參閱第 3.1 節）。

### *青少年 (≥12 至 <18 歲)*

根據群體藥物動力學分析，在成年病人與青少年病人的一般體重中位數時，相較於成年病人，青少年病人 CIBINQO 穩定狀態暴露量會略低於成年病人，但並無臨床顯著的差異。

### *兒童 (<12 歲)*

僅在成年人進行交互作用試驗。尚未確立 CIBINQO 用在小於 12 歲的兒童之藥物動力學（請參閱第 3.3 節）。

## 腎功能不全

在腎功能不全試驗中，與正常腎功能 (eGFR ≥ 90 mL/min) 病人相比，重度 (eGFR < 30 mL/min；使用腎臟病飲食改變 (MDRD) 公式估算 eGFR) 和中度 (eGFR 30 至 < 60 mL/min) 腎功能不全病人的活性部分 AUC<sub>inf</sub> 分別增加約 191% 和 110%（請參閱第 3.3 節）。Abrocitinib 的藥物動力學尚未在輕度腎功能不全病人進行評估，但依據在其他組別觀察到的結果，預期在輕度腎功能不全病人 (eGFR 60 至 < 90 mL/min) 的活性部分暴露量會增加最多約 70%。增加最多 70% 不具臨床意義，因為在第 2 期及第 3 期臨床試驗中，異位性皮膚炎的輕度腎功能不全病人 (n=756) 的 abrocitinib 療效及安全性與整體族群是相似的。

未曾對患有 ESRD 且接受血液透析的病人進行 abrocitinib 的藥物動力學研究（請參閱第 3.3 節）。在第 3 期臨床試驗中，未對基準期肌酸酐清除率小於 40 mL/min 的異位性皮膚炎病人進行 CIBINQO 評估。

### 肝功能不全

相較於正常肝功能病人，輕度 (Child Pugh A) 和中度 (Child Pugh B) 肝功能不全病人的活性部分 AUC<sub>inf</sub> 分別減少約 4% 和增加約 15%。這些變化沒有臨床顯著性，故輕度或中度肝功能不全病人不需要調整劑量（請參閱第 3.3 節）。在臨床試驗中，未對重度 (Child Pugh C) 肝功能不全病人（請參閱第 4 節）或活動性 B 型肝炎或 C 型肝炎篩檢呈陽性的病人（請參閱第 5.1 節）進行 CIBINQO 評估。

## **12. 臨床試驗資料**

### 臨床療效和安全性

在 3 項第三期隨機分配、雙盲、安慰劑對照的樞紐性試驗 (MONO-1、MONO-2 和 COMPARE) 1,616 名病人中評估了 CIBINQO 作為單一療法以及與背景局部藥物治療併用時持續 12-16 週之療效和安全性。此外，在一項第三期誘導性、隨機分配退出、雙盲、安慰劑對照試驗中，對 1,233 位受試者評估 CIBINQO 單一療法持續 52 週 (在急性發作病人可選擇救援治療) 的療效及安全性 (REGIMEN)。在這 4 項試驗的病人為 12 歲和 12 歲以上患有中度至重度異位性皮膚炎的病人參與，定義為隨機分配前於基準期時的試驗主持人整體評估 (IGA) 分數  $\geq 3$ 、濕疹面積與嚴重程度指數 (EASI) 分數  $\geq 16$ 、影響的體表面積 (BSA)  $\geq 10\%$ ，以及搔癢峰值數字等級量表 (PP-NRS)  $\geq 4$ 。先前治療反應不足，或醫學上不建議進行局部治療的病人，或曾接受全身性治療的病人符合納入資格。完成原試驗的所有病人符合資格可進入長期延伸試驗 EXTEND。

### 基準期特性

在安慰劑對照試驗 (MONO-1、MONO-2、COMPARE) 及開放性誘導、隨機分配退出試驗 (REGIMEN) 所有治療組，41.4% 至 51.1% 是女性，59.3% 至 77.8% 是白人，15.0% 至 33.0% 為亞洲人，以及 4.1% 至 8.3% 為黑人，且平均年齡為 32.1 至 37.7 歲。在這些試驗中，32.2% 至 40.8% 基準期 IGA 為 4 (重度異位性皮膚炎)，以及 41.4% 至 59.5% 的病人先前曾接受異位性皮膚炎全身性治療。基準期平均值 EASI 分數範圍 28.5 至 30.9，基準期 PP-NRS 範圍 7.0 至 7.3，以及基準期皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 範圍 14.4 至 16.0。

臨床反應

12 週單一療法 (MONO-1、MONO-2) 及 16 週 TCS 併用 (COMPARE) 試驗  
 在第 12 週或第 16 週時，使用 CIBINQO 100 毫克或 200 毫克每日一次相較於安慰劑同時達到主要指標 IGA 0 或 1 和/或 EASI-75 的病人比例明顯較高 (請參閱表 3)。

使用 CIBINQO 100 毫克或 200 毫克每日一次相較於安慰劑，達到至少 PP-NRS 4 分改善的病人比例明顯增加。此項改善早在第 2 週即可觀察到，並持續直到第 12 週 (圖 1)。

在 COMPARE 試驗中，第 2 週時 CIBINQO 200 毫克在 PP-NRS 4 上顯著優於 dupilumab。

在 MONO-1、MONO-2 及 COMPARE 試驗中的次群體 (例如：體重、年齡、性別、種族和先前全身性免疫抑制治療) 治療效果之結果與整體試驗族群結果一致。

表 3. 在第 12 週時，CIBINQO 單一療法的療效結果

	MONO-1 <sup>c</sup>			MONO-2 <sup>c</sup>		
	第 12 週			第 12 週		
	CBQ 單一療法		PBO N=77	CBQ 單一療法		PBO N=78
	200 毫克 QD N=154	100 毫克 QD N=156		200 毫克 QD N=155	100 毫克 QD N=158	
	反應者百分比 (95% CI)					
IGA 0 或 1 <sup>a</sup>	43.8 <sup>d</sup> (35.9, 51.7)	23.7 <sup>d</sup> (17.0, 30.4)	7.9 (1.8, 14.0)	38.1 <sup>d</sup> (30.4, 45.7)	28.4 <sup>d</sup> (21.3, 35.5)	9.1 (2.7, 15.5)
EASI-75 <sup>b</sup>	62.7 <sup>d</sup> (55.1, 70.4)	39.7 <sup>d</sup> (32.1, 47.4)	11.8 (4.6, 19.1)	61.0 <sup>d</sup> (53.3, 68.7)	44.5 <sup>d</sup> (36.7, 52.3)	10.4 (3.6, 17.2)
EASI-90 <sup>b</sup>	38.6 <sup>e</sup> (30.8, 46.3)	18.6 <sup>e</sup> (12.5, 24.7)	5.3 (0.2, 10.3)	37.7 <sup>e</sup> (30.0, 45.3)	23.9 <sup>e</sup> (17.2, 30.6)	3.9 (0.0, 8.2)
PP-NRS (0 或 1)	35.4 <sup>e</sup> (27.2, 43.6)	21.1 <sup>e</sup> (13.9, 28.4)	3.2 (0.0, 7.5)	32.4 <sup>e</sup> (24.5, 40.2)	21.3 <sup>e</sup> (14.5, 28.0)	5.5 (0.3, 10.7)

表 3. 在第 12 週時，CIBINQO 單一療法的療效結果

	MONO-1 <sup>c</sup>			MONO-2 <sup>c</sup>		
	第 12 週			第 12 週		
	CBQ 單一療法		PBO	CBQ 單一療法		PBO
	200 毫克 QD N=154	100 毫克 QD N=156		200 毫克 QD N=155	100 毫克 QD N=158	
PSAAD <sup>f</sup>	-3.2 <sup>d</sup> (-3.6, -2.8)	-2.2 <sup>d</sup> (-2.6, -1.9)	-1.1 (-1.7, -0.6)	-3.0 <sup>d</sup> (-3.3, -2.7)	-2.4 <sup>d</sup> (-2.8, -2.1)	-0.8 (-1.3, -0.3)

縮寫：CBQ = CIBINQO；CI = 信賴區間；EASI = 濕疹面積與嚴重程度指數；IGA = 試驗主持人整體評估；N = 接受隨機分配的病人數；PBO = 安慰劑；PP-NRS = 搔癢峰值數字等級量表；PSAAD = 異位性皮膚炎的搔癢和症狀評估；QD = 每日一次。

- IGA 反應者是指 IGA 分數為完全清除 (0 分) 或幾乎清除 (1 分) (5-分制)，且與基準期相比下降  $\geq 2$  分的病人。
- EASI -75、-90 反應者分別指 EASI 自基準期以來的改善幅度  $\geq 75\%$  和  $\geq 90\%$  的病人。
- CIBINQO 單一療法。
- 與安慰劑相比，多重檢定具有統計學上的意義。
- 與安慰劑相比，多重檢定不具有統計學上的意義。
- 結果顯示，與基準期相比最小平方平均數的變化。

表 4. 第 12 週和第 16 週時，CIBINQO 併用局部療法的療效結果

	COMPARE <sup>c</sup>							
	第 12 週				第 16 週			
	CBQ + 局部療法		PBO + 局部療法 N=131	DUP + 局部療法 N=243	CBQ + 局部療法		PBO + 局部療法 N=131	DUP + 局部療法 N=243
	200 毫克 N=226	100 毫克 N=238			200 毫克 N=226	100 毫克 N=238		
	反應者百分比 (95% CI)							
IGA 0 或 1 <sup>a</sup>	48.4 <sup>d</sup> (41.8, 55.0)	36.6 <sup>d</sup> (30.4, 42.8)	14.0 (8.0, 19.9)	36.5 (30.4, 42.6)	47.5 <sup>d</sup> (40.9, 54.1)	34.8 <sup>d</sup> (28.6, 40.9)	12.9 (7.0, 18.8)	38.8 (32.5, 45.1)
EASI-75 <sup>b</sup>	70.3 <sup>d</sup> (64.3, 76.4)	58.7 <sup>d</sup> (52.4, 65.0)	27.1 (19.5, 34.8)	58.1 (51.9, 64.3)	71.0 <sup>d</sup> (65.1, 77.0)	60.3 <sup>d</sup> (53.9, 66.6)	30.6 (22.5, 38.8)	65.5 (59.4, 71.6)
EASI-90 <sup>b</sup>	46.1 <sup>e</sup> (39.5, 52.7)	36.6 <sup>e</sup> (30.4, 42.8)	10.1 (4.9, 15.3)	34.9 (28.8, 41.0)	48.9 <sup>e</sup> (42.3, 54.5)	38.0 <sup>e</sup> (31.7, 44.3)	11.3 (5.7, 16.9)	38.8 (32.5, 45.1)

表 4. 第 12 週和第 16 週時，CIBINQO 併用局部療法的療效結果

	COMPARE <sup>c</sup>							
	第 12 週				第 16 週			
	CBQ + 局部療法		PBO + 局部療法 法 N=131	DUP + 局部療法 法 N=243	CBQ + 局部療法		PBO + 局部療法 法 N=131	DUP + 局部療法 法 N=243
	200 毫克 N=226	100 毫克 N=238			200 毫克 N=226	100 毫克 N=238		
	52.7)	42.8)	15.3)	40.9)	55.5)	44.3)		45.1)
PP-NRS (0 或 1)	36.9 <sup>e</sup> (30.4, 43.3)	21.1 <sup>e</sup> (15.7, 26.4)	7.4 (2.8, 12.1)	24.9 (19.2, 30.5)	32.0 <sup>e</sup> (25.0, 38.9)	24.7 <sup>e</sup> (18.2, 31.2)	11.7 (5.2, 18.2)	24.2 (18.1, 30.3)
PSAAD <sup>f</sup>	-3.6 <sup>e</sup> (-3.8, -3.3)	-2.7 <sup>e</sup> (-3.0, -2.5)	-1.6 (-2.0, -1.3)	-3.2 (-3.5, -3.0)	-3.6 <sup>e</sup> (-3.8, -3.4)	-2.8 <sup>e</sup> (-3.1, -2.6)	-1.7 (-2.0, -1.3)	-3.4 (-3.6, -3.2)

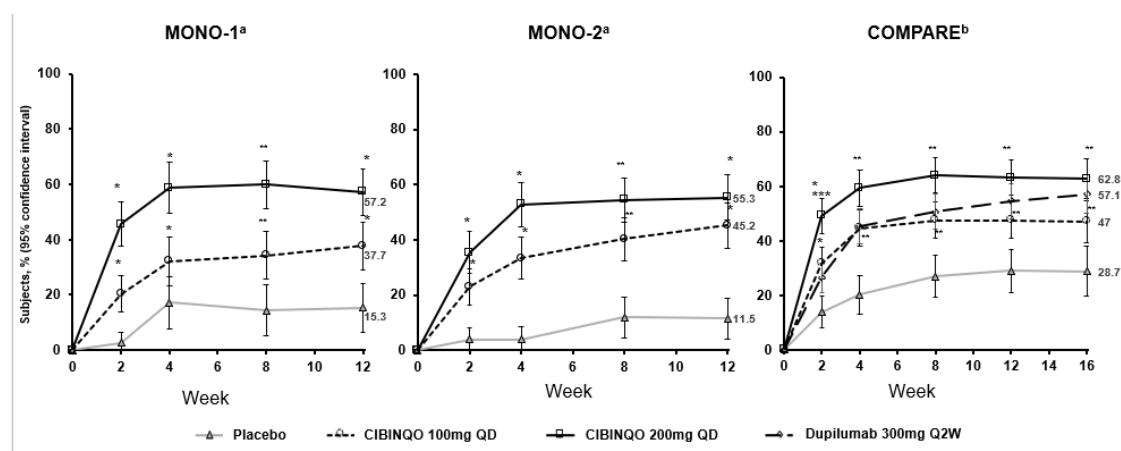
縮寫：CBQ = CIBINQO；CI = 信賴區間；DUP=Dupilumab；EASI = 濕疹面積與嚴重程度指數；IGA = 試驗主持人整體評估；N = 接受隨機分配的病人數；PBO = 安慰劑；PP-NRS = 搔癢峰值數字等級量表；PSAAD = 異位性皮膚炎的搔癢和症狀評估。

- IGA 反應者是指 IGA 分數為完全清除（0 分）或幾乎清除（1 分）（5 -分制），且與基準期相比下降  $\geq 2$  分的病人。
- EASI -75、-90 反應者分別指 EASI 自基準期以來的改善幅度  $\geq 75\%$  和  $\geq 90\%$  的病人。
- CIBINQO 併用局部療法。
- 與安慰劑相比，多重檢定具有統計學上的意義。
- 與安慰劑相比，多重檢定不具有統計學上的意義。
- 結果顯示，與基準期相比最小平方平均數的變化。

在 MONO-1、MONO-2 和 COMPARE 試驗中隨時間達到 PP-NRS4 的病人比例顯示於圖 1。



圖 1. 在 MONO-1、MONO-2 和 COMPARE 試驗中隨時間達到 PP-NRS4 的病人比例



縮寫：PP-NRS=搔癢峰值數字等級量表；QD=每日一次。

PP-NRS4 反應者是指搔癢峰值數字等級量表 (PP-NRS) 自基準期以來的改善幅度  $\geq 4$  分的病人。

- a. CIBINQO 用於單一療法。
- b. CIBINQO 用於併用局部藥物治療。
- \* 相較於安慰劑，多重檢定達統計顯著。
- \*\* 相較於安慰劑，多重檢定無統計意義。
- \*\*\* 相較於 dupilumab，使用多重性調整為統計顯著。

### 健康相關結果

接受 CIBINQO 任何劑量作為單一療法或併用療法，相較於安慰劑在 12 週時達到病人自評結果改善。在皮膚學生活品質指數 (DLQI, Dermatology Life Quality Index) 的總分而言，從基準期到第 12 週治療組相較於安慰劑組可達到更高比例具臨床意義的降低 (定義為改善 4 分)：200 毫克及 100 毫克藥品分別為 72.6-86.4% 和 67.2-74.7%，相較於安慰劑為 32.3-56.5%；此外，DLQI 分數  $< 2$  代表他們的疾病對生活品質「無影響」(200 毫克及 100 毫克藥品分別為 26.6-31.9% 和 20.3-21.9%，安慰劑為 5.7-12.1%)。兩組於 12 週時相較於安慰劑在病人報告異位性皮膚炎症狀、睡眠中斷以及焦慮和憂鬱症狀方面也均有改善，分別依據病人導向濕疹測量工具 (POEM, Patient Oriented Eczema Measure) [CIBINQO 200 毫克及 100 毫克的最小平方平均值 (LSM) 變化分別為 -10.6 至 -12.6 和 -6.8 至 -9.6，安慰劑為 -3.6 至 -5.1]、異位性皮膚炎評分 (SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis) 睡眠缺乏子量表 (藥品 200 毫克及 100 毫克的 LSM 變化分別為 -3.7 至 -4.6 和 -2.1 至 -3.8，安慰劑為 -2.4 至 -4.6) 以及醫院焦慮及憂鬱量表 (HADS) 分數。

### 開放性誘導、隨機退出試驗 (REGIMEN)

總計 1,233 名病人接受開放性 CIBINQO。798 名誘導反應者隨機分配至藥品 200 毫克或 100 毫克，或是安慰劑。

連續治療(持續使用 200 毫克)及誘導維持治療(200 毫克持續 12 週接著 100 毫克)預防疾病發作的機率分別為 81.1% 和 57.4%，相較於在 12 週誘導之後退出治療(隨機分配至安慰劑)的病人為 19.1%。351 名病人(包括 16.2% 為 200 毫克、39.2% 為 100 毫克及 76.4% 為安慰劑)接受救援藥物 200 毫克 CIBINQO 併用局部治療。

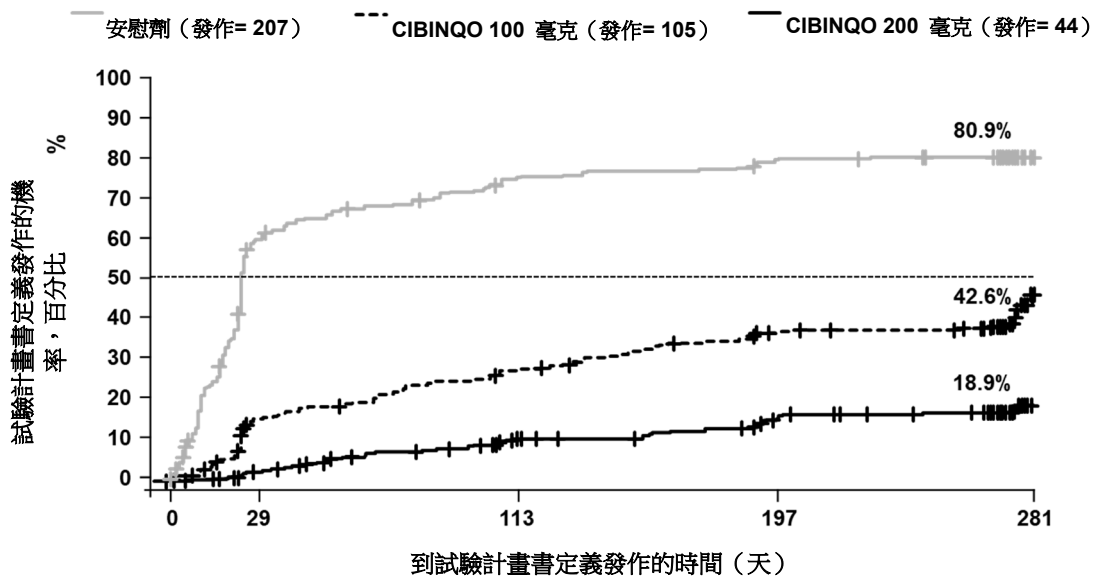
**表 5. CIBINQO 在 REGIMEN 的療效結果**

	CBQ 單一療法 開放性誘導，第 12 週 200 毫克 N=1233
IGA 0 或 1 <sup>a</sup> 反應者 % (95% CI)	65.9 (63.3, 68.6)
EASI-75 <sup>b</sup> 反應者 % (95% CI)	75.6 (73.1, 78.0)
PP-NRS 4 分改善 <sup>c</sup> 反應者 % (95% CI)	68.3 (65.3, 71.3)

縮寫：CBQ = CIBINQO; CI = 信賴區間；EASI = 濕疹面積與嚴重程度指數；IGA = 試驗主持人整體評估；N = 接受隨機分配的病人數；PP-NRS = 搔癢峰值數字等級量表。

- IGA 反應者是指 IGA 分數為完全清除 (0 分) 或幾乎清除 (1 分) (5-分制)，且與基準期相比下降  $\geq 2$  分的病人。
- EASI-75 反應者指 EASI 自基準期以來的改善幅度  $\geq 75\%$  的病人。
- PP-NRS4 反應者是指 PP-NRS 自基準期以來的改善幅度  $\geq 4$  分的病人。

圖 2. 發生試驗計畫書定義之疾病發作的時間



#### CIBINQO 用於單一療法

試驗計畫書定義之疾病發作=12 週時 EASI 反應至少減少 50% 且 IGA 分數為 2 或以上。

200 毫克與安慰劑相比、100 毫克與安慰劑相比、200 毫克與 100 毫克相比，多重檢定控制  $p < 0.0001$ 。

進行多變量分析，找出可從 200 毫克至 100 毫克成功調降劑量並在調降劑量之後維持至少 12 週無疾病發作的預測因子。在該分析中，先前未曾接受全身性藥物的病人 (HR 1.8, 95% CI 1.2, 2.6) 以及開始 abrocitinib 治療前疾病影響範圍  $\leq 50\%$  BSA 的病人 (HR 1.8, 95% CI 1.2, 2.6) 有可能維持未發生試驗計畫書定義之疾病發作，其結果幾乎是先前曾接受全身性藥物及疾病影響  $> 50\%$  BSA 病人的二倍。

#### 長期療效

完成符合資格原試驗 (如 MONO-1、MONO-2、COMPARE、REGIMEN) 整個治療期的合格病人，可納入長期延伸試驗 EXTEND。在 EXTEND 中，病人接受 CIBINQO 併用或未併用背景用藥局部療法。先前在原試驗中以雙盲隨機方式分配每日一次藥品 100 毫克或 200 毫克的病人，在 EXTEND 中已繼續使用與原試驗中相同劑量的藥物，並且保持盲性 (單盲)。

在治療 12 週後出現反應而進入 EXTEND 的病人中，大多數病人在第 48 週之累積治療後對兩種 CIBINQO 劑量皆能維持反應 [每日一次 100 毫克和每日一

次 200 毫克，IGA 反應（指 0 或 1 分）分別為 60% 和 70%，EASI-75 反應分別為 79% 和 87%，而 PP-NRS4 分別為 62% 和 83%]。

在治療 12 週後未出現反應而進入 EXTEND 的病人中，一部分病人在持續接受 CIBINQO 治療至第 24 週時（從基準期開始）達到延遲發作反應 [每日一次 100 毫克和每日一次 200 毫克，IGA 反應（指 0 或 1 分）分別為 25% 和 29%，EASI-75 反應分別為 50% 和 59%]。在治療第 12 週時可達到部分反應之病人比無反應之病人較容易於第 24 週治療時達到治療效益。

在 COMPARE 試驗中接受 dupilumab 並隨後進入 EXTEND 的病人，在進入 EXTEND 時，以隨機方式分配至每日一次 CIBINQO 100 毫克 或 200 毫克。在對 dupilumab 無反應者的病人中，有些在轉換至 CIBINQO 12 週後出現反應 [每日一次 100 毫克或每日一次 200 毫克，IGA 反應（指 0 或 1 分）反應分別為 34% 和 47%，EASI-75 反應分別為 68% 和 80%]。

### 兒童族群

在二項第 3 期隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(MONO-1、MONO-2)中評估 CIBINQO 做為單一療法的療效和安全性，其中包括 124 名 12 至未滿 18 歲的病人。療效及安全性也在一項開放性誘導、隨機分配退出試驗 (REGIMEN) 中評估，其中包括 246 名 12 至未滿 18 歲的病人。在這些試驗中，青少年子組的結果與整體試驗族群結果一致。

在一項第 3 期隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗 TEEN 中評估 CIBINQO 併用背景藥物局部療法的療效及安全性。此試驗包括 285 名在隨機分配前基準期回診時為 12 至未滿 18 歲、患有中度至重度異位性皮膚炎，定義依據 IGA 分數  $\geq 3$ 、EASI 分數  $\geq 16$ 、疾病影響 BSA  $\geq 10\%$  及 PP-NRS  $\geq 4$  的病人。先前治療反應不足或曾接受全身性治療的病人符合納入資格。

### 基準期特性

在試驗 TEEN 的所有治療組中，49.1% 為女性、56.1% 為白人、33.0% 為亞裔及 6.0% 為黑人病人。年齡中位數為 15 歲，重度異位性皮膚炎（IGA 為 4）病人的比例為 38.6%。

**表 6. 在 TEEN 試驗的青少年 CIBINQO 療效結果**

	TEEN <sup>d</sup>		
	CBQ		PBO
	200 毫克 QD N=94	100 毫克 QD N=95	N=96

IGA 0 或 1 <sup>a</sup> 反應者 % (95% CI)	46.2 <sup>e</sup> (36.1, 56.4)	41.6 <sup>e</sup> (31.3, 51.8)	24.5 (15.8, 33.2)
EASI-75 <sup>b</sup> 反應者 % (95% CI)	72.0 <sup>e</sup> (62.9, 81.2)	68.5 <sup>e</sup> (58.9, 78.2)	41.5 (31.5, 51.4)
PP-NRS4 <sup>c</sup> 反應者 % (95% CI)	55.4 <sup>e</sup> (44.1, 66.7)	52.6 <sup>e</sup> (41.4, 63.9)	29.8 (20.0, 39.5)

縮寫：CBQ = CIBINQO; CI = 信賴區間；EASI = 濕疹面積與嚴重程度指數；IGA = 試驗主持人整體評估；N = 已治療的病人數；PBO = 安慰劑；PP-NRS = 搔癢峰值數字等級量表；QD = 每日一次。

- a. IGA 反應者是指 IGA 分數為完全清除 (0 分) 或幾乎清除 (1 分) (5-分制)，且與基準期相比下降  $\geq 2$  分的病人。
- b. EASI -75 反應者指 EASI 自基準期以來的改善幅度  $\geq 75\%$  的病人。
- c. PP-NRS4 反應者是指 PP-NRS 自基準期以來的改善幅度  $\geq 4$  分的病人。
- d. CIBINQO 與局部藥物治療併用。
- e. 與安慰劑相比，多重檢定達統計顯著。

### 13. 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

##### 喜繽果 50 毫克膜衣錠

8-1000 錠 PVC 泡殼/鋁箔片裝；塑膠瓶裝(HDPE)。

##### 喜繽果 100 毫克膜衣錠

4-1000 錠 PVC 泡殼/鋁箔片裝; 塑膠瓶裝(HDPE)。

##### 喜繽果 200 毫克膜衣錠

2-1000 錠 PVC 泡殼/鋁箔片裝; 塑膠瓶裝(HDPE)。

#### 13.2 效期

請參閱外盒標示。

#### 13.3 儲存條件

以原包裝儲存。

儲存於 30°C 以下。

## 15. 其他

### 廢棄處理特別注意事項

應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

版本：GB 20210908-6

製造廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地址：Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, D-79090, Freiburg, Germany

藥商：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓