1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cibinqo® 50 mg Filmtabletten
Cibinqo® 100 mg Filmtabletten
Cibinqo® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cibinqo 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Abrocitinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 1,37 mg Lactose-Monohydrat.

Cibinqo 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Abrocitinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 2,73 mg Lactose-Monohydrat.

Cibinqo 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Abrocitinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 5,46 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Cibinqo 50 mg Filmtabletten

Rosafarbene, etwa 11 mm lange und 5 mm breite, ovale Tablette mit der Prägung „PFE" auf der einen und „ABR 50" auf der anderen Seite.

Cibinqo 100 mg Filmtabletten

Rosafarbene, runde Tablette mit einem Durchmesser von etwa 9 mm mit der Prägung „PFE" auf der einen und „ABR 100" auf der anderen Seite.

Cibinqo 200 mg Filmtabletten

Rosafarbene, etwa 18 mm lange und 8 mm breite, ovale Tablette mit der Prägung „PFE" auf der einen und „ABR 200" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cibinqo wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von atopischer Dermatitis verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg oder 200 mg einmal täglich, basierend auf den patientenindividuellen Merkmalen:

- Eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich wird bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Spricht der Patient nicht ausreichend auf 100 mg einmal täglich an, kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden.
- Eine Dosis von 200 mg einmal täglich kann bei Patienten angezeigt sein, die kein erhöhtes Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen bei hoher Krankheitslast haben, oder bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 100 mg einmal täglich. Sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist, sollte die Dosis auf 100 mg einmal täglich reduziert werden. Bleibt die Erkrankung nach Dosisreduktion nicht unter Kontrolle, kann eine erneute Behandlung mit 200 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden. Bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit einem Körpergewicht von 25 kg bis < 59 kg beträgt die empfohlene Anfangsdosis 100 mg einmal täglich. Spricht der Patient nicht ausreichend auf eine Dosierung von

100 mg einmal täglich an, kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Jugendlichen, die mindestens 59 kg wiegen, kann eine Anfangsdosis von 100 mg oder 200 mg einmal täglich angezeigt sein.

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Cibinqo kann alleine oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden.

Behandlungsbeginn
Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von < 150 × 10^3/mm^3, einer absoluten Lymphozytenzahl von < 0,5 × 10^3/mm^3, einer absoluten Neutrophilenzahl von < 1,2 × 10^3/mm^3 oder einem Hämoglobinwert von < 10 g/dl sollte eine Therapie nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung der Laborwerte

Tabelle 1. Laborkontrollen und Routine-Überwachung

Laborkontrollen	Routine-Überwachung	Maßnahme
Großes Blutbild, einschließlich Thrombozytenzahl, absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC), absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) und Hämoglobin (Hb)	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung	Thrombozyten: Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Thrombozytenzahl < 50 × 10^3 /mm^3 beträgt.
		Absolute Lymphozytenzahl (ALC): Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die ALC < 0,5 × 10^3/mm^3 beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald die ALC wieder über diesem Wert liegt. Wird der genannte Wert bestätigt, sollte die Behandlung beendet werden.
		Absolute Neutrophilenzahl (ANC): Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die ANC < 1 × 10^3/mm^3 beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald die ANC wieder über diesem Wert liegt.
		Hb: Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn Hb < 8 g/dl beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald Hb wieder über diesem Wert liegt.
Lipidparameter	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach je nach Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen und entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie	Die Patienten sollten entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie überwacht werden.

Behandlungsunterbrechung
Wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, Sepsis oder opportunistischen Infektion kommt, sollte eine Behandlungsunterbrechung in Betracht gezogen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Behandlungsunterbrechung kann aufgrund von Laborwertveränderungen erforderlich werden, wie in Tabelle 1 beschrieben.

Auslassen einer Dosis
Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollten Patienten angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, es bleiben weniger als 12 Stunden bis zur nächsten vorgesehenen Dosis. In diesem Fall sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden. Anschließend sollte die Einnahme zu den regulär geplanten Zeitpunkten fortgesetzt werden.

Wechselwirkungen
Bei Patienten, die eine duale Therapie mit starken CYP2C19-Inhibitoren und mäßigen CYP2C9-Inhibitoren oder starke CYP2C19-Inhibitoren als Monotherapie erhalten (z. B. Fluvoxamin, Fluconazol, Fluoxetin und Ticlopidin), sollte die empfohlene Dosis um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken Induktoren der Enzyme CYP2C19/CYP2C9 (z. B. Rifampicin, Apalutamid, Efavirenz, Enzalutamid, Phenytoin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die säurereduzierende Mittel (z. B. Antazida, Protonenpumpenhemmer und H2-Rezeptorantagonisten) erhalten, ist eine Dosis von 200 mg Abrocitinib einmal täglich in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5)

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, d. h. einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 ml/min bis < 60 ml/min) sollte die empfohlene Dosis Abrocitinib um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 mg einmal täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt 100 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Abrocitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD) unter Nierenersatztherapie nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Abrocitinib kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten
Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter beträgt die empfohlene Dosis 100 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibinqo bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten ungefähr zur selben Tageszeit eingenommen.

Bei Patienten, die unter Übelkeit leiden, kann die Einnahme der Tabletten mit einer Mahlzeit die Übelkeit verringern.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit Wasser eingenommen werden. Sie sollten nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da solche Arten der Anwendung nicht in klinischen Studien untersucht wurden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- aktive, schwerwiegende systemische Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TB, siehe Abschnitt 4.4)
- schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei folgenden Patienten sollte Abrocitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:
- Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
- Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher)
- Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehende Malignome oder maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte)

Infektionen/schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die mit Abrocitinib behandelt wurden, wurden schwerwiegende Infektionen berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen in klinischen Studien waren Herpes simplex, Herpes zoster und Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8).

Da bei älteren und Diabetes-Patienten generell eine höhere Inzidenz für Infektionen vorliegt, ist bei der Behandlung von älteren Patienten und Patienten mit Diabetes Vorsicht geboten. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Abrocitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer aktiven, schweren systemischen Infektion darf die Behandlung nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Risiken und Nutzen der Behandlung sollten vor der Behandlung/ Beginn der Anwendung mit Abrocitinib abgewogen werden bei Patienten:

- mit chronischer oder rezidivierender Infektion
- die Tuberkulose ausgesetzt waren
- mit schwerwiegender oder opportunistischer Infektion in der Vorgeschichte
- die sich in Gebieten mit endemischer TB oder endemischen Mykosen aufgehalten oder diese bereist haben
- mit Grunderkrankungen, die sie für eine Infektion prädisponieren können.

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Abrocitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. Ein Patient, der während der Behandlung eine neue Infektion entwickelt, sollte umgehend einer umfassenden diagnostischen Untersuchung unterzogen werden. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte eingeleitet werden. Der Patient sollte engmaschig überwacht und die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Patient nicht auf die Standardtherapie anspricht.

Tuberkulose
In klinischen Studien mit Abrocitinib wurden Fälle von Tuberkulose beobachtet. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung auf Tuberkulose (TB) getestet werden. In Regionen mit stark endemischer TB sollten jährliche Vorsorgeuntersuchungen auf TB in Betracht gezogen werden. Abrocitinib darf Patienten mit aktiver TB nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit neu diagnostizierter oder zuvor unbehandelter latenter TB sollte vor der Einleitung der Behandlung eine vorbeugende Therapie der latenten TB begonnen werden.

Virusreaktivierung
Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z. B. Herpes zoster, Herpes simplex), wurden in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Rate der Herpes-zoster-Infektionen war höher bei Patienten, die mit 200 mg behandelt wurden, die 65 Jahre oder älter waren, die Herpes zoster in der Krankengeschichte hatten, die eine bestätigte ALC von < 1 x 10^3/mm^3 vor dem Ereignis hatten und bei Patienten, die schwere atopische Dermatitis zu Studienbeginn hatten. (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient eine Herpes zoster-Infektion entwickelt, sollte erwogen werden die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit nachweislich aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (Nachweis einer Hepatitis-C-Infektion mittels PCR) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.2). Patienten, die für Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen negativ und für Hepatitis-B-Kern-Antikörper und für Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper positiv waren, wurden auf Hepatitis-B-Virus(HBV)-DNA getestet. Patienten mit HBV-DNA-Werten oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification, LLQ) wurden ausgeschlossen. Bei Patienten ohne Nachweis von HBV-DNA oder Werten unterhalb der LLQ konnte die Behandlung unter Überwachung der HBV-DNA eingeleitet werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen bei Patienten unter Behandlung mit Abrocitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte während oder unmittelbar vor der Behandlung vermieden werden. Vor Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel wird empfohlen, bei allen Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen. Dies gilt auch für prophylaktische Herpes-zoster-Impfungen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Bei Patienten, die Abrocitinib erhielten, wurden tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer großen randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre und älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde bei Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängige höhere Rate an VTE, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), beobachtet.

Bei einer Dosierung von 200 mg Abrocitinib wurde im Vergleich zu 100 mg Abrocitinib eine erhöhte Rate von VTE beobachtet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ und „Maligne Erkrankungen“) sollte Abrocitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit anderen bekannten VTE-Risikofaktoren als solche für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen sollte Abrocitinib mit Vorsicht angewendet werden. VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Risikofaktoren für maligne Erkrankungen sind, umfassen VTE in der Vorgeschichte, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung.

Patienten sollten während der Behandlung mit Abrocitinib regelmäßig untersucht werden, um das VTE-Risiko neu zu bewerten.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen von VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Abrocitinib unabhängig von der Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Bei Patienten, die Abrocitinib erhielten, wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre und älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde bei Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulä-

ren Ereignissen (MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Daher sollte Abrocitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei aktuellen oder ehemaligen Langzeitrauchern und bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Vorgeschichte nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs [non-melanoma skin cancer, NMSC])

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Abrocitinib, erhielten, wurden Lymphome und andere maligne Erkrankungen berichtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre und älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde bei Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Inzidenz von malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC), beobachtet.

Bei einer Dosierung von 200 mg Abrocitinib wurde im Vergleich zu 100 mg Abrocitinib eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs, NMSC) beobachtet.

Abrocitinib sollte nur dann bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei aktuellen oder ehemaligen Langzeitrauchern bzw. bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehende Malignome oder maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte) angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die Abrocitinib erhielten, wurden Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Hämatologische Anomalien

Eine bestätigte absolute Lymphozytenzahl von < 0,5 × 10^3/mm^3 und Thrombozytenzahl von < 50 × 10^3/mm^3 wurden bei weniger als 0,5 % der Patienten in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von < 150 × 10^3/mm^3, einer absoluten Lymphozytenzahl von < 0,5 × 10^3/mm^3, einer absoluten Neutrophilenzahl von < 1,2 × 10^3/mm^3 oder einem Hämoglobinwert von < 10 g/dl sollte eine Therapie mit Abrocitinib nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2). Das große Blutbild sollte 4 Wochen nach Einleitung der Therapie und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung kontrolliert werden (siehe Tabelle 1).

Lipide

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Abrocitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Lipidparameter sollten etwa 4 Wochen nach Beginn der Therapie und anschließend entsprechend dem Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen überprüft werden (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht. Patienten mit abnormalen Lipidparametern sollten aufgrund der bekannten kardiovaskulären Risiken in Zusammenhang mit einer Hyperlipidämie weiter überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden.

Ältere Patienten

Das bei älteren Patienten beobachtete Sicherheitsprofil war dem der erwachsenen Population ähnlich, mit folgenden Ausnahmen: Ein höherer Anteil von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren brach die klinischen Studien ab und hatte im Vergleich zu jüngeren Patienten häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen. Patienten ab einem Alter von 65 Jahren entwickelten häufiger niedrige Thrombozyten- und absolute Lymphozytenzahlen. Die Inzidenzrate von Herpes zoster war bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren höher als bei jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Zu Patienten über einem Alter von 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Angesichts des erhöhten Risikos für MACE, maligne Erkrankungen, schwerwiegende Infektionen und Mortalität jeglicher Ursache, das in einer großen randomisierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter beobachtet wurde, sollte Abrocitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Abrocitinib wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Abrocitinib eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden und diese für einen Monat nach der letzten Dosis von Abrocitinib fortführen (siehe Abschnitt 4.6).

Immundefizienz und Immunsuppressiva

Patienten mit Immundefizienzstörungen oder Verwandten ersten Grades mit erblicher Immundefizienz waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Zu solchen Patienten liegen keine Daten vor.

Die Kombination mit biologischen Immunmodulatoren, starken Immunsuppressiva wie z. B Ciclosporin, oder anderen Januskinase (JAK)-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung mit Abrocitinib wird nicht empfohlen, da das Risiko für eine additive Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Abrocitinib durch andere Arzneimittel

Abrocitinib wird vorwiegend über die Enzyme CYP2C19 und CYP2C9 und in geringerem Maße über die Enzyme CYP3A4 und CYP2B6 metabolisiert. Die aktiven Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden und sind Substrate des organischen Anionentransporters 3 (OAT3). Daher können sich Arzneimittel, die Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme und Transporter sind, auf die Exposition gegenüber Abrocitinib und/ oder seinen aktiven Metaboliten auswirken. Entsprechende Dosisanpassungen werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19/CYP2C9-Inhibitoren

Wenn 100 mg Abrocitinib zusammen mit Fluvoxamin (einem starken CYP2C19- und mittelstarken CYP3A-Inhibitor) oder Fluconazol (einem starken CYP2C19- und mittelstarken CYP2C9- und CYP3A-Inhibitor) gegeben wurde, erhöhte sich die Abrocitinib-Wirkstoffexposition (siehe Abschnitt 5.2) um jeweils 91 % bzw. 155 % im Vergleich zu einer alleinigen Gabe (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19/CYP2C9-Induktoren

Eine Anwendung von 200 mg Abrocitinib nach mehreren Dosen Rifampicin, einem starken Induktor von CYP-Enzymen, führte zu einer Verringerung der Abrocitinib-Wirkstoffexposition um etwa 56 % (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit OAT3-Inhibitoren

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von 200 mg Abrocitinib mit dem OAT3-Inhibitor Probenecid erhöhte sich die Abrocitinib-Wirkstoffexposition um etwa 66 %. Dies ist nicht klinisch signifikant und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von 200 mg Abrocitinib mit 40 mg Famotidin (einem H2-Rezeptor-Antagonisten) verringerte sich die Abrocitinib-Wirkstoffkonzentration um etwa 35 %. Die Auswirkungen einer Erhöhung des pH-Werts im Magen durch Antazida oder Protonenpumpenhemmer (Omeprazol) auf die Pharmakokinetik von Abrocitinib wurden nicht untersucht und könnten ähnlich sein wie bei Famotidin. Die höhere Tagesdosis von 200 mg sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die den pH-Wert des Magens erhöhen, da diese die Wirksamkeit von Abrocitinib verringern können.

Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Abrocitinib

In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol/ Levonorgestrel) wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen von Abrocitinib beobachtet.

In vitro ist Abrocitinib ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp). Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) mit einer Einzeldosis von 200 mg Abrocitinib erhöhten sich die AUC_{inf} und C_{max} von Dabigatran um etwa 53 % bzw. 40 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Abrocitinib und Dabigatran ist Vorsicht geboten. Die Auswirkungen von Abrocitinib auf die Pharmakokinetik anderer P-gp-Substrate wurden nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, da sich die Konzentration von P-gp-Substraten mit engem therapeutischen Index, wie z. B. Digoxin, erhöhen könnte.

In vitro inhibiert Abrocitinib das CYP2C19-Enzym. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Abrocitinib 200 mg einmal täglich mit einer Einzeldosis Omeprazol 10 mg erhöhten sich die AUC_{inf} und die C_{max} von Omeprazol um ca. 189 % bzw. 134 %. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Abrocitinib ein mäßig starker Inhibitor des CYP2C19-Enzyms ist. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Abrocitinib mit Arzneimitteln mit engem therapeutischen Index, die hauptsächlich durch das CYP2C19-Enzym metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin und Clopidogrel). Bei anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch das CYP2C19-Enzym metabolisiert werden, kann eine Dosisanpassung entsprechend der jeweiligen Produktinformation erforderlich sein (z. B. Citalopram, Clobazam, Escitalopram und Selumetinib).

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Abrocitinib 200 mg einmal täglich mit einer Einzeldosis Koffein 100 mg erhöhte sich die AUC_{inf} von Koffein um 40 % ohne Auswirkungen auf die C_{max}. Dies weist darauf hin, dass Abrocitinib ein leichter Inhibitor des Enzyms CYP1A2 ist. Es kann keine allgemeine Dosisanpassung empfohlen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Dosis Cibinqo eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen sollte zudem geraten werden für eine entsprechende Schwangerschaftsplanung und -verhütung zu sorgen.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Abrocitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten sich unter Abrocitinib embryofetale Letalität und Skelettveränderungen bei den Feten trächtiger Ratten und Kaninchen. Bei Ratten gab es zudem Auswirkungen auf die Geburt und peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Cibinqo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Abrocitinib in die Muttermilch übergeht und ob sich das Arzneimittel auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion auswirkt. Abrocitinib ging in die Muttermilch laktierender Ratten über. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden und Cibinqo ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Basierend auf den Ergebnissen bei Ratten könnte die Einnahme von Cibinqo bei Frauen im gebärfähigen Alter zu einer vorübergehenden Verminderung der Fertilität führen. Die Auswirkungen auf die weibliche Fertilität bei Ratten waren 1 Monat nach Beendigung der peroralen Verabreichung von Abrocitinib reversibel (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cibinqo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Übelkeit (15,1 %), Kopfschmerzen (7,9 %), Akne (4,8 %), Herpes simplex (4,2 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (3,8 %), Erbrechen (3,5 %), Schwindelgefühl und (3,4 %) und Schmerzen Oberbauch (2,2 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Infektionen (0,3 %, siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt wurden in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis 3 848 Patienten mit Abrocitinib behandelt. Davon wurden 3 050 Patienten (entsprechend 5 166 Patientenjahren Exposition) für die Sicherheitsanalyse berücksichtigt. Die integrierte Sicherheitsanalyse umfasste 1 997 Patienten, die eine konstante Dosis von 200 mg Abrocitinib erhielten, und 1 053 Patienten, die eine konstante Dosis von 100 mg Abrocitinib erhielten. Bei 2 013 Patienten betrug der Expositionszeitraum mindestens 48 Wochen. Fünf placebokontrollierte Studien (703 Patienten mit 100 mg einmal täglich, 684 Patienten mit 200 mg einmal täglich und 438 Patienten mit Placebo) wurden zur Bewertung der Sicherheit von Abrocitinib im Vergleich zu Placebo für bis zu 16 Wochen herangezogen.

In Tabelle 2 sind die in klinischen Studien zur atopischen Dermatitis beobachteten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Herpes simplex[a] Herpes zoster[b]	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie Lymphopenie Neutropenie[c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie[d]
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindelgefühl	
Gefäßerkrankungen			Venöse Thromboembolie[e]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Schmerzen Oberbauch	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne	

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen		Kreatinphosphokinase erhöht > 5 × Obergrenze des Normalwerts (ULN)[f]	

a. Herpes simplex umfasst die Begriffe oraler Herpes, Herpes simplex am Auge, genitaler Herpes und Herpesdermatitis.
b. Herpes zoster umfasst den Begriff Herpes zoster am Auge.
c. Neutropenie umfasst die Begriffe Neutrophilenzahl erniedrigt und Granulozytopenie.
d. Hyperlipidämie umfasst die Begriffe Dyslipidämie und Hypercholesterinämie.
e. Venöse Thromboembolie umfasst die Begriffe Lungenembolie und tiefe Venenthrombose.
f. Beinhaltet bei routinemäßigen Laborkontrollen gemessene Veränderungen (siehe Text unten).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In placebokontrollierten Studien die bis zu 16 Wochen dauerten, wurden bei 27,4 % der Patienten, die Placebo erhielten und bei jeweils 34,9 % bzw. 34,8 % der Patienten, die mit 100 mg bzw. 200 mg Abrocitinib behandelt wurden, Infektionen berichtet. Die meisten Infektionen waren leicht oder mittelschwer. Der Prozentsatz der Patienten, die in den Behandlungsgruppen mit 200 mg bzw. 100 mg im Vergleich zu Placebo über infektionsbedingte Nebenwirkungen berichteten, betrug: Herpes simplex (4,2 % bzw. 2,8 % gegenüber 1,4 %), Herpes zoster (1,2 % bzw. 0,6 % gegenüber 0 %), Pneumonie (0,1 % bzw. 0,1 % gegenüber 0 %). Herpes simplex trat häufiger bei Patienten mit Herpes simplex oder Ekzema herpeticum in der Anamnese auf. Die meisten Herpes zoster Ereignisse betrafen ein Dermatom und waren nicht schwerwiegend. Bei den meisten opportunistischen Infektionen handelte es sich um Fälle eines Herpes zoster (0,70 pro 100 Patientenjahre in der Gruppe mit 100 mg Abrocitinib und 0,96 pro 100 Patientenjahre in der Gruppe mit 200 mg Abrocitinib), die in den meisten Fällen nicht schwerwiegende multidermatomale kutane Infektionen waren. Unter allen Patienten, die in klinischen Studien, einschließlich der Langzeitverlängerungsstudie, in einem gleich bleibendem Dosierschema mit entweder 100 mg oder 200 mg Abrocitinib behandelt wurden, war die Inzidenzrate von Herpes zoster bei den mit 200 mg Abrocitinib behandelten Patienten (4,36 pro 100 Patientenjahre) höher als bei den mit 100 mg Abrocitinib behandelten Patienten (2,61 pro 100 Patientenjahre). Die Inzidenzraten von Herpes zoster waren zudem höher bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren (HR 1,76), Patienten mit Herpes zoster in der Krankengeschichte (HR 3,41), Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis zu Studienbeginn (HR 1,17) und Patienten mit einer bestätigten ALC von < 1,0 × 10^3/mm^3 vor dem Auftreten von Herpes zoster (HR 2,18) (siehe Abschnitt 4.4).

In placebokontrollierten Studien mit bis zu 16 Wochen Dauer betrug die Rate schwerwiegender Infektionen 1,81 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die Placebo erhielten, 3,32 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit 100 mg behandelt wurden, und 1,12 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit 200 mg behandelt wurden. Unter allen Patienten, die in klinischen Studien, einschließlich der Langzeitverlängerungsstudie, in einem gleich bleibendem Dosierschema mit entweder 100 mg oder 200 mg Abrocitinib behandelt wurden, betrug die Rate schwerwiegender Infektionen 2,20 pro 100 Patientenjahre bei den mit 100 mg behandelten Patienten und 2,48 pro 100 Patientenjahre bei den mit 200 mg behandelten Patienten. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen waren Herpes simplex, Herpes zoster und Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4).

Venöse Thromboembolie
Unter allen Patienten, die in klinischen Studien, einschließlich der Langzeitverlängerungsstudie, in einem gleich bleibendem Dosierschema mit entweder 100 mg oder 200 mg Abrocitinib behandelt wurden, betrug die LE-Rate 0,21 pro 100 Patientenjahre für die 200 mg und 0,05 pro 100 Patientenjahre für die100 mg. Die Rate der TVT betrug 0,06 pro 100 Patientenjahre in der 200-mg-Gruppe und 0,05 pro 100 Patientenjahre in der 100-mg-Gruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie
In placebokontrollierten Studien mit bis zu 16 Wochen Dauer ging die Behandlung mit einer dosisabhängigen Abnahme der Thrombozytenzahl einher. Maximale Auswirkungen auf die Thrombozyten wurden innerhalb der ersten 4 Wochen beobachtet. Anschließend normalisierten sich die Thrombozytenzahlen auch bei Fortsetzung der Therapie auf den Ausgangswert. Thrombozytenzahlen von < 50 × 10^3/mm^3 wurden bei 0,1 % der Patienten berichtet, die 200 mg erhielten, sowie bei 0 Patienten, die 100 mg oder Placebo erhielten. Unter allen Patienten, die in klinischen Studien, einschließlich der Langzeitverlängerungsstudie, in einem gleich bleibendem Dosierschema mit entweder 100 mg oder 200 mg Abrocitinib behandelt wurden, lag die Rate bestätigter Thrombozytenzahlen von < 50 × 10^3/mm^3 0,15 pro 100 Patientenjahre in der 200-mg-Gruppe und 0 pro 100 Patientenjahre in der 100-mg-Gruppe, wobei die meisten Ereignisse in Woche 4 auftraten. Patienten ab einem Alter von 65 Jahren hatten eine höhere Rate von Thrombozytenzahlen < 75 × 10^3/mm^3 (siehe Abschnitt 4.4).

Lymphopenie
In placebokontrollierten Studien mit bis zu 16 Wochen Dauer trat bei 0,3 % der Patienten, die mit 200 mg behandelt wurden, und 0 % der Patienten, die 100 mg oder Placebo erhielten, eine absolute Lymphozytenzahl von < 0,5 × 10^3/mm^3 auf. In beiden Fällen trat das Ereignis in den ersten 4 Wochen der Exposition auf. Unter allen Patienten, die in klinischen Studien, einschließlich der Langzeitverlängerungsstudie, in einem gleich bleibendem Dosierschema mit entweder 100 mg oder 200 mg Abrocitinib behandelt wurden, betrug die Rate einer bestätigten ACL von < 0,5 × 10^3/mm^3 0,34 pro 100 Patientenjahre in der 200-mg-Gruppe und 0,05 pro 100 Patientenjahre in der 100-mg-Gruppe. Die höchste Rate wurde bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie
Unter allen Patienten, die in klinischen Studien, einschließlich der Langzeitverlängerungsstudie, in einem gleich bleibenden Dosierschema mit entweder 100 mg oder 200 mg Abrocitinib behandelt wurden, betrug die Rate einer bestätigten ANC von < 1 x10^3/mm^3 0,03 pro 100 Patientenjahre in der 200-mg-Gruppe und 0 pro 100 Patientenjahre in der 100-mg-Gruppe.

Erhöhungen der Lipidwerte
In placebokontrollierten Studien mit bis zu 16 Wochen Dauer wurde eine dosisabhängige Erhöhung des LDL-Cholesterins, des Gesamtcholesterins und des HDL-Cholesterins im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die Erhöhung wurde in Woche 4 festgestellt und hielt bis zur finalen Visite der Behandlungsphase an. Es gab keine bedeutsamen Veränderungen des LDL/HDL-Quotienten bei Patienten, die mit Abrocitinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten. Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperlipidämie traten bei 0,4 % der Patienten unter 100 mg Abrocitinib, 0,6 % der Patienten unter 200 mg Abrocitinib und 0 % der Placebo-Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatinphosphokinase (CPK)
In placebokontrollierten Studien mit bis zu 16 Wochen Dauer kam es bei jeweils 1,8 % der Placebo-Patienten, 1,8 % der Patienten, die 100 mg und 3,8 % der Patienten, die 200 mg Abrocitinib erhielten, zu signifikanten Erhöhungen der CPK-Werte (> 5 × ULN). Die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und erforderten kein Absetzen der Behandlung.

Übelkeit
In placebokontrollierten Studien mit bis zu 16 Wochen Dauer wurde bei 1,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, und jeweils 6,3 % bzw. 15,1 % der Patienten, die mit 100 mg bzw. 200 mg behandelt wurden, Übelkeit berichtet. Bei 0,4 % der Patienten, die mit Abrocitinib behandelt wurden, wurde die Behandlung aufgrund von Übelkeit abgebrochen. Bei 63,5 % aller Patienten, die unter Übelkeit litten, trat die Nebenwirkung in der ersten Woche der Behandlung auf. Die mediane Dauer der Übelkeit betrug 15 Tage. In den meisten Fällen war die Übelkeit leicht bis mittelschwer.

Kinder und Jugendliche
Insgesamt wurden in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis 635 Kinder und Jugendliche (12 bis unter 18 Jahren) mit Abrocitinib behandelt, was einer Exposition von 1 326,1 Patientenjahren entspricht. Das in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis bei Jugendlichen beobachtete Sicherheitsprofil war dem der erwachsenen Population ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Cibinqo wurde in klinischen Studien bis zu einer peroralen Einzeldosis von 800 mg und 400 mg täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen angewendet. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit diesem Arzneimittel.

Pharmakokinetische Daten zu einer peroralen Einzeldosis bis einschließlich 800 mg bei gesunden erwachsenen Probanden deuten darauf hin, dass mehr als 90 % der angewendeten Dosis voraussichtlich innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis, exkl. Corticosteroide, ATC-Code: D11AH08

Wirkmechanismus

Abrocitinib ist ein Inhibitor der Januskinase (JAK)1. JAKs sind intrazelluläre Enzyme, die Signale, die durch Zytokin- oder Wachstumsfaktor-Rezeptor-Interaktionen an der Zellmembran entstehen, weiterleiten, um zelluläre Prozesse der Hämatopoese und Immunzellfunktion zu beeinflussen. JAKs phosphorylieren und aktivieren Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die intrazelluläre Aktivität, einschließlich der Genexpression, modulieren. Durch die Hemmung von JAK1 werden diese Signalwege moduliert, indem die Phosphorylierung und Aktivierung von STATs verhindert wird.

In biochemischen Assays zeigte sich für Abrocitinib eine Selektivität für JAK1 gegenüber den anderen drei JAK-Isoformen JAK2 (28-fach), JAK3 (> 340-fach) und Tyrosinkinase 2 (TYK2, 43-fach). Im zellulären Umfeld hemmt es bevorzugt die zytokininduzierte STAT-Phosphorylierung durch Signalpaare, an denen JAK1 beteiligt ist unter Umgehung der Signalübertragung durch JAK2/JAK2- oder JAK2/TYK2-Paare. Die Relevanz der selektiven enzymatischen Hemmung spezifischer JAK-Enzyme für die klinische Wirkung ist derzeit nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Biomarker
Die Behandlung mit Abrocitinib war mit einer dosisabhängigen Verringerung der Serum-Biomarker für Entzündungen bei atopischer Dermatitis (Interleukin-31 [IL-31], Interleukin-22 [IL-22], Eosinophilenzahl und TARC [thymus and activation regulated chemokine]), JAK1-Signalübertragung (Anzahl der natürlichen Killerzellen [NK] und IP-10 [interferon gamma-induced protein 10]) oder beides (hochsensitives C-reaktives Protein [hsCRP]) verbunden. Diese Veränderungen waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

Die mittlere absolute Lymphozytenzahl erhöhte sich bis 2 Wochen nach dem Beginn der Behandlung mit Abrocitinib und ging bis Monat 9 der Behandlung wieder auf den Ausgangswert zurück. Bei den meisten Patienten blieb die absolute Lymphozytenzahl innerhalb des Referenzbereichs. Die Behandlung mit Abrocitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der Anzahl an B-Zellen und einer dosisabhängigen Verringerung der Anzahl an NK-Zellen assoziiert. Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen der Anzahl an B-Zellen und NK-Zellen ist unbekannt.

Herz-Elektrophysiologie
Die Auswirkung von Abrocitinib auf das QTc-Intervall wurde bei Probanden untersucht, die in einer placebo- und positiv-kontrollierten QT-Studie (thorough QT study, TQT) eine supratherapeutische Einzeldosis von 600 mg Abrocitinib erhielten. Es wurde eine konzentrationsabhängige QTc-verlängernde Wirkung von Abrocitinib beobachtet. Der Mittelwert (90%-Konfidenzintervall) für die Verlängerung des QTc-Intervalls betrug 6,0 (4,52, 7,49) msec, was auf das Fehlen einer klinisch relevanten Wirkung von Abrocitinib auf das QTc-Intervall bei der untersuchten Dosis hinweist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib als Monotherapie und in Kombination mit wirkstoffhaltigen, topisch applizierten Hintergrundtherapien über einen Zeitraum von 12 bis 16 Wochen wurden bei 1 616 Patienten in 3 zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien (MONO-1, MONO-2 und COMPARE) untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib als Monotherapie über 52 Wochen (mit der Möglichkeit einer Notfallbehandlung bei Patienten mit einem Krankheitsschub) wurden außerdem bei 1 233 Patienten in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit Induktionsphase und randomisierter Absetzphase (REGIMEN) untersucht. Die Patienten in den 4 Studien waren 12 Jah-

re alt und älter und hatten eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis, definiert gemäß IGA ≥ 3 (Investigator's Global Assessment), EASI ≥ 16 (Eczema Area and Severity Index), eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) ≥ 10 % und PP-NRS ≥ 4 (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) bei Baseline der Studie vor der Randomisierung. Patienten, die zuvor unzureichend auf eine Behandlung angesprochen hatten, bei denen eine topische Behandlung aus medizinischen Gründen nicht infrage kam oder die systemische Therapien erhalten hatten, konnten eingeschlossen werden. Alle Patienten, welche die Hauptstudien abschlossen, konnten in die Langzeit-Erweiterungsstudie EXTEND aufgenommen werden.

Patientencharakteristika zur Baseline
In den placebokontrollierten Studien (MONO-1, MONO-2, COMPARE) und der offenen Induktions- und randomisierten Studie mit kontrollierter Absetzphase (REGIMEN) waren über alle Behandlungsgruppen hinweg 41,4 % bis 51,1 % der Teilnehmer weiblich, 59,3 % bis 77,8 % Kaukasier, 15,0 % bis 33,0 % Asiaten und 4,1 % bis 8,3 % schwarzer Hautfarbe. Das mittlere Alter lag bei 32,1 bis 37,7 Jahren. Im Alter von 65 Jahren und älter wurden insgesamt 134 Patienten in diese Studien eingeschlossen. In diesen Studien hatten 32,2 % bis 40,8 % der Patienten einen IGA-Ausgangswert von 4 (schwere atopische Dermatitis), und 41,4 % bis 59,5 % der Patienten hatten bereits eine systemische Behandlung ihrer atopischen Dermatitis erhalten. Zur Baseline betrug der mittlere EASI-Wert zwischen 28,5 und 30,9, der PP-NRS-Wert zwischen 7,0 und 7,3 und der Dermatology Life Quality Index (DLQI) zwischen 14,4 und 16,0.

Klinisches Ansprechen

Studien mit 12-wöchiger Monotherapie (MONO-1, MONO-2) und 16-wöchiger Kombinationstherapie (COMPARE)

In Woche 12 oder Woche 16 erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die 100 mg oder 200 mg Abrocitinib einmal täglich erhielten, die beiden primären Endpunkte IGA 0 oder 1 und/ oder EASI-75 im Vergleich zu den Placebo-Patienten (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4).

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die 100 mg oder 200 mg Abrocitinib einmal täglich erhielten, eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte auf der PP-NRS. Diese Verbesserung wurde bereits in Woche 2 festgestellt und hielt bis Woche 12 an (siehe Abbildung 1).

In der COMPARE-Studie wurde die Überlegenheit von 200 mg Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab in Woche 2 für den Anteil der Patienten gezeigt, die mindestens eine Verbesserung um 4 Punkte auf der PP-NRS erreichten, wobei bereits am Tag 4 nach der ersten Dosis ein signifikant höheres Ansprechen des Juckreizes beobachtet wurde.

Die Behandlungseffekte in den Subgruppen (d. h. Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und systemische Vortherapie mit Immunsuppressiva) in MONO-1, MONO-2 und COMPARE waren mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation konsistent.

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse von Abrocitinib als Monotherapie in Woche 12

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

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, EASI = Eczema Area and Severity Index, IGA = Investigator Global Assessment, N = Anzahl randomisierter Patienten, PBO = Placebo, PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale, QD = einmal täglich

a. IGA-Responder waren Patienten mit einem IGA-Wert von „erscheinungsfrei" (clear, 0) oder „fast erscheinungsfrei" (almost clear, 1, auf einer Skala mit 5 Punkten) und einer Verringerung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 2 Punkte.

b. EASI-75-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des EASI-Werts gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 75 %.

c. PP-NRS4-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des PP-NRS-Werts gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 4 Punkte.

d. Abrocitinib als Monotherapie

e. Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung versus Placebo

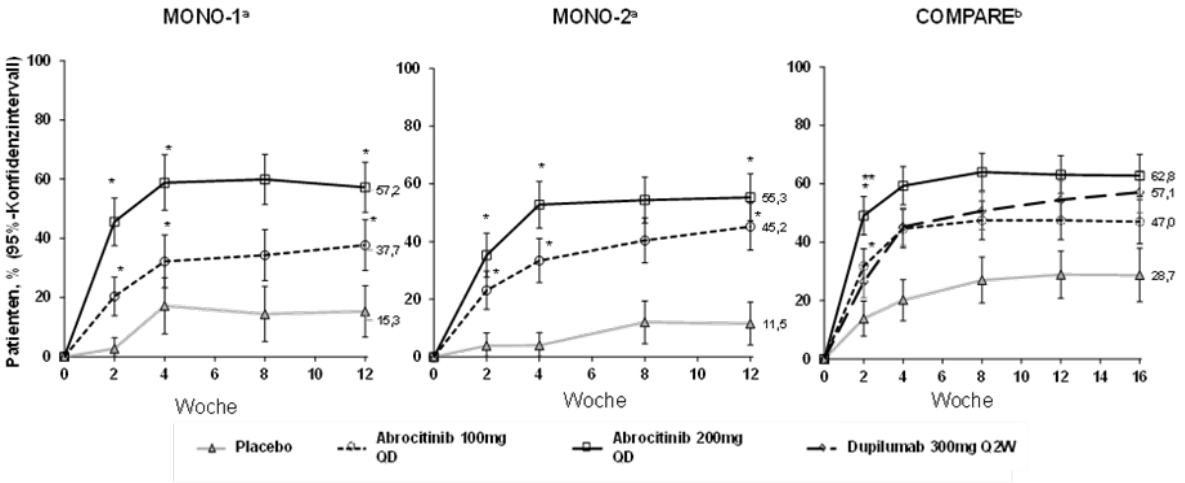
Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse von Abrocitinib in Kombination mit einer topischen Therapie in Woche 12 und Woche 16

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

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, DUP = Dupilumab, EASI = Eczema Area and Severity Index, IGA = Investigator Global Assessment, N = Anzahl randomisierter Patienten, PBO = Placebo, PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale, QD = einmal täglich
a. IGA-Responder waren Patienten mit einem IGA-Wert von „erscheinungsfrei" (clear, 0) oder „fast erscheinungsfrei" (almost clear, 1, auf einer Skala mit 5 Punkten) und einer Verringerung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 2 Punkte.
b. EASI-75-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des EASI-Werts gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 75 %.
b. PP-NRS4-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des PP-NRS-Werts gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 4 Punkte.
d. Abrocitinib in Kombination mit topischer Therapie
e. Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung versus Placebo

Der Anteil an Patienten, die in den Studien MONO-1, MONO-2 und COMPARE im Zeitverlauf ein PP-NRS4-Ansprechen erreichten, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1. Anteil an Patienten mit Erreichen eines PP-NRS4-Ansprechens im Zeitverlauf in MONO-1, MONO-2 und COMPARE



Abkürzungen: PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; QD = einmal täglich; Q2W = alle zwei Wochen.
PP-NRS4-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des PP-NRS-Werts gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 4 Punkte.
a. Abrocitinib als Monotherapie
b. Abrocitinib in Kombination mit wirkstoffhaltiger topischer Therapie
* Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung versus Placebo
** Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung versus Dupilumab

Gesundheitsbezogene Outcome-Parameter
In beiden Monotherapie-Studien (MONO-1 und MONO-2) und in der Kombinationstherapie-Studie (COMPARE) verbesserte Abrocitinib die von den Patienten berichteten Endpunkte (patient-reported outcomes, PRO) in Woche 12 im Vergleich zu Placebo signifikant, einschließlich Juckreiz, Schlaf (SCORAD Sleep VAS), Symptome der AD (POEM), Lebensqualität (DLQI) und Symptome von Angst und Depression (HADS), die für Mehrfachtestung nicht adjustiert wurden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Patienten-berichtete Endpunkte der Abrocitinib-Monotherapie und von Abrocitinib in Kombination mit einer topischen Therapie in Woche 12

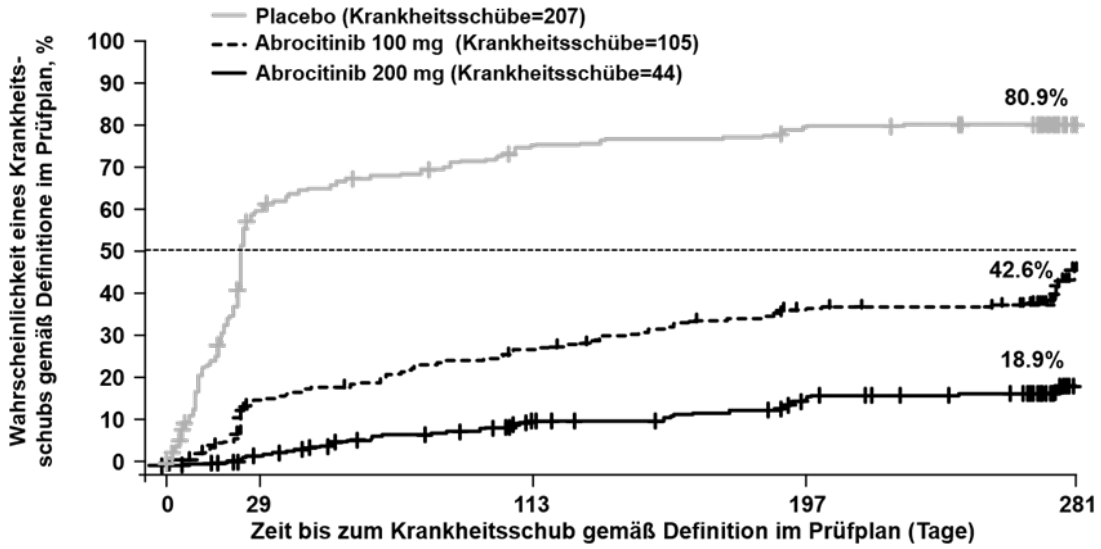
	Monotherapie						Kombinationstherapie		
	MONO-1			MONO-2			COMPARE		
	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD	100 mg QD	PBO	200 mg QD + topische Therapie	100 mg QD + topische Therapie	PBO + topische Therapie
N	154	156	77	155	158	78	226	238	131
SCORAD Sleep VAS, Veränderung gegenüber Ausgangswert (95%-KI)	-3,7* (-4,2; -3,3)	-2,9* (-3,4; -2,5)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-3,8* (-4,2; -3,4)	-3,0* (-3,4; -2,6)	-2,1 (-2,7; -1,5)	-4,6* (-4,9; -4,3)	-3,7* (-4,0; -3,4)	-2,4 (-2,8; -2,0)
DLQI, ≥ 4-Punkt-Verbesserung, % Responder	72,6 %*	67,2 %*	43,6 %	78,1 %*	73,3 %*	32,3 %	86,4 %*	74,7 %*	56,5 %
POEM, Veränderung gegenüber Ausgangswert (95%-KI)	-10,6* (-11,8; -9,4)	-6,8* (-8,0; -5,6)	-3,7 (-5,5; -1,9)	-11,0* (-12,1; -9,8)	-8,7* (-9,9; -7,5)	-3,6 (-5,3; -1,9)	-12,6* (-13,6; -11,7)	-9,6* (-10,5; -8,6)	-5,1 (-6,3; -3,9)
HADS Anxiety (Angst), Veränderung gegenüber Ausgangswert (95%-KI)	-2,1* (-2,5; -1,6)	-1,6 (-2,0; -1,1)	-1,0 (-1,7; -0,4)	-1,7* (-2,2; -1,2)	-1,6* (-2,1; -1,1)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,6* (-2,0; -1,2)	-1,2* (-1,5; -0,8)	-0,4 (-0,9; 0,1)
HADS Depression, Veränderung gegenüber Ausgangswert (95%-KI)	-1,8* (-2,2; -1,4)	-1,4* (-1,8; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,4)	-1,4* (-1,8; -1,0)	-1,0* (-1,5; -0,6)	0,3 (-0,3; 0,9)	-1,6* (-1,9; -1,2)	-1,3* (-1,6; -0,9)	-0,3 (-0,7; 0,2)

KI = Konfidenzintervall, DLQI = Dermatology Life Quality Index, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, N = Anzahl randomisierter Patienten, PBO = Placebo, POEM = Patient-Oriented Eczema Measure, QD = einmal täglich; SCORAD = SCORing for AD, VAS = visuelle Analogskala
*Statistisch signifikant ohne Adjustierung für Mehrfachtestung

Offene Induktions- und randomisierte Studie mit kontrollierter Absetzphase (REGIMEN)
Insgesamt 1.233 Patienten erhielten in der 12-wöchigen Einleitungsphase einmal täglich 200 mg unverblindetes Abrocitinib. Von diesen Patienten erfüllten 798 Patienten (64,7 %) die Kriterien für Responder (definiert als Erreichen eines IGA-Ansprechens [0 oder 1] und eines EASI-75) und wurden auf Placebo (267 Patienten), Abrocitinib 100 mg einmal täglich (265 Patienten) oder Abrocitinib 200 mg einmal täglich (266 Patienten) randomisiert.

Eine kontinuierliche Behandlung (kontinuierlich 200 mg) und eine Behandlung mit einer Induktions- und einer Erhaltungstherapie (200 mg für 12 Wochen, gefolgt von 100 mg) verhinderte Krankheitsschübe mit einer Wahrscheinlichkeit von 81,1 % bzw. 57,4 %, im Vergleich zu 19,1 % bei Patienten, bei denen die Behandlung nach einer 12-wöchigen Induktionssphase beendet wurde (Randomisierung auf Placebo). 351 Patienten, darunter 16,2 % mit 200 mg, 39,2 % mit 100 mg und 76,4 % mit Placebo, erhielten eine Notfallbehandlung mit 200 mg Abrocitinib in Kombination mit einer topischen Therapie.

Abbildung 2. Zeit bis zu einem Krankheitsschub gemäß Definition im Prüfplan



Abrocitinib als Monotherapie
Schub gemäß Definition im Prüfplan = Verlust von mindestens 50 % des EASI-Ansprechens in Woche 12 und ein IGA-Wert von 2 oder höher
Für Mehrfachtestung adjustiertes p < 0,0001 für 200 mg versus Placebo, 100 mg versus Placebo, 200 mg versus 100 mg

Langzeitwirksamkeit
Geeignete Patienten, die den gesamten Behandlungszeitraum einer qualifizierenden Hauptstudie (d. h. MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) abschlossen, kamen für die Aufnahme in die Langzeit-Erweiterungsstudie EXTEND infrage. In EXTEND erhielten die Patienten Abrocitinib mit oder ohne wirkstoffhaltige Hintergrundtherapie zur topischen Applikation. Patienten, die zuvor in den Hauptstudien auf 100 mg oder 200 mg des Arzneimittels einmal täglich randomisiert worden waren, erhielten in EXTEND weiterhin die gleiche Dosis wie in der Hauptstudie. In EXTEND erhielten die Patienten bis zum Abschluss der Hauptstudie eine doppelblinde Behandlung. Anschließend war die Behandlung nur noch einfach verblindet. (Die Behandlungszuordnung wurde den Prüfärzten, nicht aber den Patienten offengelegt.)

Von den Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung ein Ansprechen erreichten und in EXTEND eingeschlossen wurden, bestand für beide Dosierungen von Abrocitinib das Ansprechen bei den meisten Patienten in Woche 96 der kumulativen Behandlung fort (64 % bzw. 72 % für das IGA-Ansprechen [0 oder 1], 87 % bzw. 90 % für EASI-75 und 75 % bzw. 80 % für PP-NRS4 bei 100 mg einmal täglich bzw. bei 200 mg einmal täglich).

Von den Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein Ansprechen erreicht hatten und in EXTEND eingeschlossen wurden, erreichte ein bestimmter Anteil ein spätes Ansprechen in Woche 24 (ab Baseline) der fortgesetzten Behandlung mit Abrocitinib (25 % bzw. 29 % für das IGA-Ansprechen [0 oder 1] und 50 % bzw. 57 % für EASI-75 bei 100 mg einmal täglich bzw. bei 200 mg einmal täglich). Bei Patienten mit partiellem Ansprechen in Woche 12 bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsnutzens in Woche 24 als bei Patienten mit gar keinem Ansprechen in Woche 12.

Patienten, die in der COMPARE-Studie Dupilumab erhielten und anschließend in EXTEND eintraten, wurden bei Eintritt in EXTEND auf entweder 100 mg oder 200 mg Abrocitinib einmal täglich randomisiert. Von den Patienten, die nicht auf Dupilumab angesprochen hatten, erreichte ein erheblicher Anteil 12 Wochen nach der Umstellung auf Abrocitinib ein Ansprechen (34 % bzw. 47 % für das IGA-Ansprechen [0 oder 1] und 68 % bzw. 80 % für EASI-75 bei 100 mg einmal täglich bzw. bei 200 mg einmal täglich).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Abrocitinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der atopischen Dermatitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12-wöchigen Abrocitinib-Monotherapie wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien (MONO-1, MONO-2) untersucht, in die 124 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren eingeschlossen waren. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Abrocitinib-Monotherapie über 52 Wochen (mit der Option einer Notfallbehandlung für Patienten mit Krankheitsschüben) wurden auch in einer offenen Induktions- und randomisierten Studie mit kontrollierter Absetzphase (REGIMEN) untersucht, an der 246 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren teilnahmen. In diesen Studien waren die Ergebnisse in der jugendlichen Subgruppe konsistent mit den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12-wöchigen Behandlung mit Abrocitinib in Kombination mit einer wirkstoffhaltigen topischen Hintergrundtherapie wurden in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie TEEN untersucht. Die Studie umfasste 287 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, de-

finiert als IGA-Score ≥ 3, EASI-Score ≥ 16, betroffene BSA ≥ 10 % und PP-NRS-Score ≥ 4 bei der Baseline-Visite vor Randomisierung. Patienten, die zuvor unzureichend auf eine Therapie angesprochen oder eine systemische Therapie erhalten hatten, kamen für den Einschluss in Frage.

Patientencharakteristika zur Baseline
In TEEN waren über alle Behandlungsgruppen hinweg 49,1 % der Patienten weiblich, 56,1 % Kaukasier, 33,0 % Asiaten und 6,0 % schwarzer Hautfarbe. Das mediane Alter war 15 Jahre, und der Anteil an Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA von 4) lag bei 38,6 %.

Die Ergebnisse der 12-wöchigen Behandlung mit Abrocitinib bei Jugendlichen in der gepoolten MONO-1 und MONO-2 sowie der Studie TEEN sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse bei Jugendlichen in gepoolten MONO-1 und MONO-2 sowie in TEEN in Woche 12

	gepoolte MONO-1 und MONO-2			TEEN[d]		
	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Placebo	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Placebo
IGA 0 oder 1[a]						
N	48	50	23	93	89	94
%	31,3	22,0	8,7	46,2[e]	41,6[e]	24,5
95% KI	(18,1; 44,4)	(10,5; 33,5)	(0,0; 20,2)	(36,1; 56,4)	(31,3; 51,8)	(15,8; 33,2)
EASI-75[b]						
N	48	50	23	93	89	94
%	56,3	44,0	8,7	72,0[e]	68,5[e]	41,5
95% KI	(42,2; 70,3)	(30,2; 57,8)	(0,0; 20,2)	(62,9; 81,2)	(58,9; 78,2)	(31,5; 51,4)
PP-NRS4[c]						
N	36	42	22	74	76	84
%	61,1	28,6	9,1	55,4[e]	52,6	29,8
95% KI	(45,2; 77,0)	(14,9; 42,2)	(0,0; 21,1)	(44,1; 66,7)	(41,4; 63,9)	(20,0; 39,5)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator Global Assessment; N = Anzahl der auswertbaren Patienten; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; QD = einmal täglich.
a. IGA-Responder waren Patienten mit einem IGA-Wert von „erscheinungsfrei" (clear, 0) oder „fast erscheinungsfrei" (almost clear, 1, auf einer Skala mit 5 Punkten) und einer Verringerung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 2 Punkte.
b. EASI-75-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des EASI-Werts gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 75 %
c. PP-NRS4-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des PP-NRS-Werts gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 4 Punkte.
d. Abrocitinib in Kombination mit wirkstoffhaltiger topischer Therapie.
e. Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung versus Placebo.

Unter den jugendlichen Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung ein Ansprechen erreicht hatten und in die Langzeit-Erweiterungsstudie EXTEND eingeschlossen wurden, bestand für beide Dosierungen von Abrocitinib das Ansprechen für die Mehrheit der Patienten in Woche 96 der kumulativen Behandlung fort (62 % und 78 % für das IGA-Ansprechen [0 oder 1], 89 % und 93 % für EASI-75 und 77 % und 76 % für PP-NRS4 mit 100 mg bzw. 200 mg einmal täglich).

Unter den jugendlichen Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein Ansprechen erreicht hatten und in EXTEND eingeschlossen wurden, erreichte ein Anteil der Patienten ein spätes Ansprechen bis Woche 24 (ab Baseline) der fortgesetzten Behandlung für beide Dosierungen von Abrocitinib (34 % und 28 % für das IGA-Ansprechen [0 oder 1] und 41 % und 55 % für EASI-75 mit 100 mg bzw. 200 mg einmal täglich).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Abrocitinib wird gut resorbiert, mit einer oralen Resorption von über 91 % und einer absoluten oralen Bioverfügbarkeit von etwa 60 %. Nach oraler Gabe wird Abrocitinib rasch resorbiert, und die Spitzenkonzentration im Plasma wird nach 1 Stunde erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Abrocitinib werden innerhalb von 48 Stunden nach einmal täglicher Gabe erreicht. Sowohl die C_{max} als auch die AUC von Abrocitinib stiegen dosisproportional bis zu einer Dosis von 200 mg an. Die gleichzeitige Anwendung von Abrocitinib mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Abrocitinib-Exposition. (AUC und C_{max} erhöhten sich um etwa 26 % bzw. 29 %, und die T_{max} verlängerte sich um 2 Stunden.) In klinischen Studien wurde Abrocitinib unabhängig von den Mahlzeiten angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Abrocitinib beträgt nach intravenöser Infusion etwa 100 l. Jeweils etwa 64 %, 37 % bzw. 29 % des zirkulierenden Abrocitinibs und seiner aktiven Metaboliten M1 und M2 werden an Plasmaproteine gebunden. Abrocitinib und seine aktiven Metaboliten verteilen sich zu gleichen Teilen auf rote Blutzellen und Plasma.

Biotransformation

In vitro wird die Metabolisierung von Abrocitinib durch verschiedene CYP-Enzyme vermittelt: CYP2C19 (ca. 53 %), CYP2C9 (ca. 30 %), CYP3A4 (ca. 11 %) und CYP2B6 (ca. 6 %). In einer Humanstudie mit radioaktiver Markierung war Abrocitinib die am häufigs-

ten zirkulierende Spezies, wobei hauptsächlich 3 polare monohydroxylierte Metaboliten als M1 (3-Hydroxypropyl), M2 (2-Hydroxypropyl) und M4 (Pyrrolidinon-Pyrimidin) identifiziert wurden. Im Steady-State sind M2 und M4 die Hauptmetaboliten, und M1 ist ein Nebenmetabolit. Von den 3 zirkulierenden Metaboliten haben M1 und M2 ein ähnliches JAK-inhibitorisches Profil wie Abrocitinib, während M4 pharmakologisch inaktiv war. Die pharmakologische Aktivität von Abrocitinib ist auf die ungebundene Exposition des Elternmoleküls (ca. 60 %) sowie von M1 (ca. 10 %) und M2 (ca. 30 %) in der systemischen Zirkulation zurückzuführen. Die Summe der ungebundenen Expositionen von Abrocitinib, M1 und M2, jeweils ausgedrückt in molaren Einheiten und bereinigt um die relativen Potenzen, wird als der aktive Anteil von Abrocitinib bezeichnet.

Bei Interaktionsstudien mit Substraten von BCRP und OAT3 (z. B. Rosuvastatin), MATE1/2K (z. B. Metformin), CYP3A4 (z. B. Midazolam) und CYP2B6 (z. B. Efavirenz) wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen von Abrocitinib beobachtet.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Abrocitinib beträgt etwa 5 Stunden. Abrocitinib wird hauptsächlich durch metabolische Clearance-Mechanismen eliminiert, wobei weniger als 1 % der Dosis als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden wird. Die Metaboliten von Abrocitinib, M1, M2 und M4, werden überwiegend im Urin ausgeschieden und sind Substrate des OAT3-Transporters.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht, Geschlecht, Genotyp, ethnische Herkunft und Alter
Körpergewicht, Geschlecht, CYP2C19/2C9-Genotyp, ethnische Herkunft und Alter hatten keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Abrocitinib-Exposition (siehe Abschnitt 4.2).

Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre)
Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keinen klinisch relevanten Unterschied der mittleren Abrocitinib-Exposition im Steady-State bei jugendlichen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen mit alterstypischem Körpergewicht.

Kinder (< 12 Jahre)
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Die Pharmakokinetik von Abrocitinib bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

In einer Studie zur Nierenfunktionsstörung wiesen Patienten mit schwerer (eGFR < 30 ml/min) und mittelschwerer (eGFR 30 ml/min bis < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung einen Anstieg der AUC_{inf} des aktiven Anteils um ca. 191 % bzw. 110 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min) auf (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Abrocitinib wurde bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung nicht bestimmt. Basierend auf den beobachteten Ergebnissen in anderen Gruppen ist bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 ml/min bis< 90 ml/min) ein Anstieg der Exposition gegenüber dem aktiven Anteil um bis zu 70 % zu erwarten. Der Anstieg von bis zu 70 % ist klinisch nicht bedeutsam, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib bei Patienten mit atopischer Dermatitis mit leichter Nierenfunktionsstörung (n = 756) mit der Gesamtpopulation in klinischen Studien der Phase 2 und 3 vergleichbar war. Die eGFR der einzelnen Patienten wurde anhand der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) berechnet.

Abrocitinib wurde bei Patienten mit ESRD unter Nierenersatztherapie nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Phase-3-Studien wurde Abrocitinib nicht bei Patienten mit atopischer Dermatitis mit Ausgangswerten der Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min untersucht.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) war die AUC_{inf} des aktiven Anteils im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um etwa 4 % verringert. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war sie um etwa 15 % erhöht. Diese Veränderungen sind klinisch nicht signifikant, und bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Abrocitinib wurde in klinischen Studien nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C, siehe Abschnitt 4.3) oder bei Nachweis einer aktiven Hepatitis B oder C untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Verminderte Lymphozytenzahlen sowie eine verringerte Größe und/ oder lymphoide Zellularität von Organen/Geweben des Immunsystems und des blutbildenden Systems wurden in präklinischen Studien beobachtet und auf die pharmakologischen Eigenschaften (JAK-Hemmung) von Abrocitinib zurückgeführt.

In Toxizitätsstudien mit einer bis zu 1-monatigen Gabe von Abrocitinib an Ratten in einem Alter, das mit dem Alter menschlicher Jugendlicher ab 12 Jahren vergleichbar ist, wurde mikroskopisch eine Knochendystrophie festgestellt, die als vorübergehend und reversibel eingestuft wurde. Die Expositionsgrenzen, bei denen kein Knochenbefund festgestellt wurde, betrugen das 5,7- bis 6,1-fache der AUC beim Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (maximum recommended human dose, MRHD) von 200 mg. In der 6-monatigen Toxizitätsstudie an Ratten wurden bei keiner Dosis (bis zum 25-fachen der AUC beim Menschen bei der MRHD von 200 mg) Knochenbefunde festgestellt. Auch in den Toxizitätsstudien bei Javaneraffen (in einem Alter, das einem Alter beim Menschen von ≥ 8 Jahren vergleichbar war, mit bis zum 30-fachen der AUC beim Menschen bei der MRHD von 200 mg) wurden keine Knochenbefunde nachgewiesen.

Genotoxizität

Abrocitinib war im bakteriellen Mutagenitätstest (Ames-Test) nicht mutagen. Gemäß den Ergebnissen des *in vivo* Mikronukleustests an Rattenknochenmark war Abrocitinib nicht aneugen oder klastogen.

Karzinogenität

Bei 6 Monate alten Tg.rasH2-Mäusen, denen Abrocitinib in oralen Dosen von bis zu 75 mg/kg/Tag bei weiblichen bzw. 60 mg/kg/Tag bei männlichen Mäusen verabreicht wurde, wurden keine Hinweise auf eine Tumorigenität festgestellt. In der 2-Jahres-Studie zur Karzinogenität wurde bei weiblichen Ratten bei der niedrigsten getesteten Dosis eine höhere Inzidenz von gutartigen Thymomen festgestellt. Daher wurde die niedrigste Dosis mit beobachtbarer schädlicher Wirkung (lowest observed adverse effect level, LOAEL) bei weiblichen Tieren auf eine Exposition festgelegt, die dem 0,6-fachen der menschlichen AUC bei einer MRHD von 200 mg entspricht. Bei männlichen Tieren wurde die Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkungen (no observed adverse effect level, NOAEL) bei einer Exposition festgelegt, die dem 13-fachen der menschlichen AUC bei einer MRHD von 200 mg entspricht. Die Relevanz des Nachweises gutartiger Thymome für den Menschen ist nicht bekannt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Abrocitinib hatte keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität oder Spermatogenese. Abrocitinib hatte Auswirkungen auf die weibliche Fertilität (niedrigerer Fertilitätsindex, Verringerung von Corpora lutea und Implantationsstellen sowie Postimplantationsverluste), jedoch wurden bei Expositionen, die dem 1,9-fachen der menschlichen AUC bei der MRHD von 200 mg entsprachen, keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt. Die Auswirkungen waren 1 Monat nach Beendigung der Behandlung reversibel.

In Studien zur embryofetalen Entwicklung an Ratten oder Kaninchen wurden keine Missbildungen des Fetus festgestellt. In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei trächtigen Kaninchen wurden bei der niedrigsten getesteten Dosis mit Expositionen, die dem 0,14-fachen der ungebundenen menschlichen AUC bei der MRHD von 200 mg entsprachen, Auswirkungen auf das embryofetale Überleben festgestellt. Erhöhte Inzidenzen von fehlenden Verknöcherungen der Phalangen und Tarsalknochen der Hintergliedmaßen sowie Phalangen der Vordergliedmaßen bei den Jungtieren wurden beobachtet. Die Auswirkungen auf die Phalangen der Vordergliedmaßen traten bei Expositionen auf, die dem 0,14-fachen der ungebundenen humanen AUC bei der MRHD von 200 mg entsprachen.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei trächtigen Ratten wurde zwar eine erhöhte embryofetale Letalität festgestellt, aber nicht bei einer Exposition, die dem 10-fachen der menschlichen AUC bei der MRHD von 200 mg entsprach. Bei den Feten wurde eine erhöhte Inzidenz von Skelettvariationen mit kurzer 13. Rippe, verringertem ventralen Fortsatz, verdickten Rippen und nicht verknöcherten Metatarsalien festgestellt, aber nicht bei Expositionen, die dem 2,3-fachen der menschlichen AUC bei einer MRHD von 200 mg entsprachen.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an trächtigen Ratten traten bei den Muttertieren Dystokien mit verlängerter Geburt auf und die Nachkommen hatten ein geringeres Körpergewicht und eine geringere postnatale Überlebensrate. Bei Expositionen, die dem 2,3-fachen der menschlichen AUC bei der MRHD von 200 mg entsprachen, wurde weder bei den Muttertieren noch bei den Nachkommen eine maternale oder entwicklungsbezogene Toxizität beobachtet.

Die Verabreichung von Abrocitinib an junge Ratten ab dem 10. postnatalen Tag (vergleichbar mit einem 3 Monate alten menschlichen Säugling) führte zu unerwünschten mikroskopischen und makroskopischen Knochenbefunden, einschließlich Malrotation der Pfoten, Frakturen und/ oder Anomalien des Femurkopfes bei Expositionen ≥ dem 0,8-fachen der menschlichen AUC bei einer MRHD von 200 mg. Die Verabreichung von Abrocitinib an junge Ratten ab dem 21. postnatalen Tag (vergleichbar mit einem mindestens 2 Jahre alten menschlichen Kind) ging nicht mit mikroskopischen oder makroskopischen Knochenbefunden einher.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Calciumhydrogenphosphat (E341ii)
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol
Triacetin (E1518)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cibinqo 50 mg Filmtabletten

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Polypropylen-Verschluss mit 14 oder 30 Filmtabletten.

Polyvinylchlorid(PVDC)-Blisterpackung mit Aluminiumfolien-Deckfolie mit 7 Filmtabletten. Jede Packung enthält 14, 28 oder 91 Filmtabletten.

Cibinqo 100 mg Filmtabletten

HDPE-Flasche mit Polypropylen-Verschluss mit 14 oder 30 Filmtabletten.

PVDC-Blisterpackung mit Aluminiumfolien-Deckfolie mit 7 Filmtabletten. Jede Packung enthält 14, 28 oder 91 Filmtabletten.

Cibinqo 200 mg Filmtabletten

HDPE-Flasche mit Polypropylen-Verschluss mit 14 oder 30 Filmtabletten.

PVDC-Blisterpackung mit Aluminiumfolien-Deckfolie mit 7 Filmtabletten. Jede Packung enthält 14, 28 oder 91 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cibinqo 50 mg Filmtabletten

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

Cibinqo 100 mg Filmtabletten

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

Cibinqo 200 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Dezember 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. August 2026

10. STAND DER INFORMATION

08.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
Cibinqo 50 mg Filmtabletten
14 Filmtabletten (Blister)
28 Filmtabletten (Blister)
91 Filmtabletten (Blister)

Cibinqo 100 mg Filmtabletten
14 Filmtabletten (Blister)
28 Filmtabletten (Blister)
91 Filmtabletten (Blister)

Cibinqo 200 mg Filmtabletten
14 Filmtabletten (Blister)
28 Filmtabletten (Blister)
91 Filmtabletten (Blister)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
Cibinqo 50 mg Filmtabletten
28 Filmtabletten (Blister)

Cibinqo 100 mg Filmtabletten
28 Filmtabletten (Blister)

Cibinqo 200 mg Filmtabletten
28 Filmtabletten (Blister)

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0