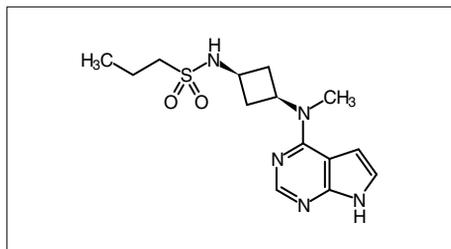


Abrocitinib

Status (Rx)



N-{3-[Methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl}-1-propan sulfonamid (IUPAC)

In Handelspräparaten als Abrocitinib

Einordnung

Januskinasen-Inhibitor, Therapeutikum bei atopischer Dermatitis

ATC: D11AH08

DDD-Erw.: 0,15 g peroral

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Januskinasen (JAKs) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen. Sie leiten Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die unter anderem eine wichtige Rolle bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen sowie bei der Hämatopoese spielen. Die JAK-Enzymfamilie umfasst die vier Mitglieder JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (non-receptor tyrosineprotein kinase 2) mit sich überschneidenden Funktionen. Nach dem Andocken eines Signalmoleküls an Zytokin-Rezeptoren phosphorylieren sie sogenannte STAT-Proteine (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) und bewirken so eine Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs. JAK1 vermittelt insbesondere die Signaltransduktion von proinflammatorischen Zytokinen und ist damit für die Pathogenese der atopischen Dermatitis von Bedeutung. Der Wirkstoff Abrocitinib ist ein selektiver Inhibitor von JAK1 und hemmt somit bevorzugt die zytokininduzierte STAT-Phosphorylierung durch JAK-Signalkomplexe, an denen JAK1 beteiligt ist. Die Relevanz dieser selektiven enzymatischen Hemmung spezifischer JAK-Enzyme für die klinische Wirkung

bei atopischer Dermatitis ist derzeit allerdings nicht bekannt. Bei den Behandelten wird eine dosisabhängige Verringerung der für Entzündungsreaktionen maßgeblichen Interleukine sowie der Eosinophilenzahl beobachtet. Als Folge sinken die Anzahl der natürlichen Killerzellen und die Konzentrationen von hochsensitivem C-reaktivem Protein, während die Anzahl an B-Zellen ansteigt.

Pharmakokinetik: Abrocitinib

PB [%]	64 (Muttersubstanz) 37 (aktiver Metabolit 1) 29 (aktiver Metabolit 2)
BV [%]	60
HWZ [h]	5
t_{\max} [h]	1
WE [h]	k. A.
WD [h]	k. A.
E	Biotransformation hauptsächlich durch CYP2C19 und CYP2C9, Exkretion überwiegend renal

Bioverfügbarkeit: Nach peroraler Applikation werden bereits innerhalb von einer Stunde maximale Plasmaspiegel gemessen. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 60 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt lediglich zu einer geringfügigen Steigerung der aufgenommenen Menge.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung von Abrocitinib und seinen pharmakologisch aktiven Metaboliten M1 und M2 liegt bei 64, 37 und 29 %. Das Verteilungsvolumen der Muttersubstanz beträgt 1,43 l/kg.

Metabolismus: Der JAK1-Inhibitor wird hauptsächlich durch CYP2C19 und CYP2C9, in geringerem Ausmaß durch CYP3A4 und CYP2B6 biotransformiert. Im Wesentlichen entstehen polare hydroxylierte Derivate. Die Metaboliten M1 und M2 weisen ein ähnliches JAK1-inhibitorisches Profil wie Abrocitinib auf. Die pharmakologische Aktivität wird zu 60 % auf die Muttersubstanz und zu 10 bzw. 30 % auf M1 und M2 zurückgeführt.

Abgabehinweise: Abrocitinib

Beratung: Falls vor Beginn einer Abrocitinib-Therapie Impfungen anstehen, sollten diese nach Möglichkeit noch durchgeführt werden.

Dosierung: Einmal täglich 50 bis 200 mg

Anwendung: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Besondere Handhabung: Bei Patienten, die unter Übelkeit leiden, empfiehlt sich die Applikation zusammen mit einer Mahlzeit.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: Duale CYP2C19- und CYP2C9-Inhibitoren oder starke CYP2C19-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Fluconazol, Fluoxetin oder Ticlopidin): Beim kombinierten Einsatz sollte die Abrocitinib-Dosis halbiert werden, um verstärkte UAW des JAK-Inhibitors zu vermeiden; CYP2C19-/CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin, Apalutamid, Efavirenz oder Phenytoin): Eine gleichzeitige Anwendung von Abrocitinib mit mäßigen oder starken CYP2C19-/CYP2C9-Induktoren sollte wegen der Gefahr eines Wirkverlusts des JAK-Inhibitors unterbleiben; Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und CYP2B6 (z. B. Azol-Antimykotika und Makrolid-Antibiotika bzw. verschiedene Antiepileptika): Obwohl die Enzyme CYP3A4 und CYP2B6 für die Biotransformation von Abrocitinib eine relativ geringe Rolle spielen, ist bei Kombination mit dem JAK-Inhibitor Vorsicht geboten, da dessen Bioverfügbarkeit verändert sein kann; Arzneistoffe, die wie Antazida, H₂-Antihistaminika oder Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol) den pH-Wert im Magen erhöhen: Diese Wirkstoffe führen möglicherweise zu einer reduzierten Resorption von Abrocitinib.

Interaktion mit Nahrung: Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt lediglich zu einer geringfügigen Steigerung der aufgenommenen Abrocitinib-Menge.

Wichtige UAW: Herpes-simplex- bzw. -zoster-Infektionen, Pneumonien, gastrointestinale Beschwerden, Schwindelgefühle, Akne, stark erhöhte Creatinphosphokinase-Werte, Zytopenien, Hyperlipidämien, thromboembolische Ereignisse

Fragen an den Patienten: Nehmen Sie derzeit ein Antimykotikum oder Antibiotikum ein? (s. Wechselwirkungen)

Leiden Sie unter einer akuten oder chronischen Infektionskrankheit oder rheumatoider Arthritis? (s. Warnhinweise)

Warnhinweise: Während einer Behandlung mit Abrocitinib kann es zu schwerwiegenden Infektionen wie Pneumonien kommen. Auch Herpes-simplex- oder -zoster-Neuerkrankungen bzw. -Reaktivierungen sind möglich. Vor dem Einsatz des JAK1-Inhibitors bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen, Kontakt mit Tuberkulose-Erkrankten sowie schwerwiegenden oder opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte sollte eine besonders strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Dies ist ebenso für Personen unter Immunsuppression oder mit Grunderkrankungen, die für eine Infektion prädisponieren können, angeraten. Wegen der Gefahr von Thrombozyto-, Lympho- und Neutropenien und einer Erhöhung der Blutlipid-Werte ist vor allem bei älteren Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds und der Lipid-Konzentrationen erforderlich. Die Anwendung von (attenuierten) Lebendimpfstoffen, beispielsweise auch gegen Herpes-zoster-Infektionen, ist während oder unmittelbar vor der Behandlung zu vermeiden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die bestimmte Risikofaktoren aufwiesen und mit JAK-Inhibitoren wie Abrocitinib behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien und Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet. Patienten ab 65 Jahren, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher, Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen sollten nur mit JAK-Inhibitoren wie Abrocitinib behandelt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Insbesondere Patienten mit Prädisposition für tiefe Venenthrombosen müssen unter einer Abrocitinib-Behandlung engmaschig überwacht werden, da ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse besteht.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

Exkretion: Abrocitinib wird überwiegend in Form von Metaboliten renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa fünf Stunden.

Einfluss auf Enzymsysteme: Abrocitinib erwies sich in vitro als Inhibitor des Transporters P-Glykoprotein (P-gp). Ebenso induzierte es in vitro die Enzyme CYP2B6 und CYP1A2

und induzierte oder hemmte – je nach Kombinationspartner – CYP2C19.

Anwendungsgebiete

Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Darreichungsform/Anwendung

Filmtabletten: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Bei Patienten, die unter Übelkeit leiden, empfiehlt sich die Applikation zusammen mit einer Mahlzeit.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Falls nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen erkennbar ist, sollte die Behandlung beendet werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Abrocitinib
- Aktive, schwerwiegende systemische Infektionen einschließlich Tuberkulose
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Während einer Behandlung mit Abrocitinib kann es zu schwerwiegenden Infektionen wie Pneumonien kommen. Auch Herpes-simplex- oder -zoster-Neuerkrankungen bzw. -Reaktivierungen sind möglich.
- Vor dem Einsatz des JAK1-Inhibitors bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen, Kontakt mit Tuberkulose-Erkrankten sowie schwerwiegenden oder opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte sollte eine besonders strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Dies ist ebenso für Personen unter Immunsuppression oder mit Grunderkrankungen, die für eine Infektion prädisponieren können, angeraten.

- Zur Behandlung von Patienten mit aktiver Hepatitis-B- oder -C-Infektion liegen keine Erfahrungen vor.
- Wegen der Gefahr von Thrombozyto-, Lympho- und Neutropenien und einer Erhöhung der Blutlipid-Werte ist vor allem bei älteren Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds und der Lipid-Konzentrationen erforderlich. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $150 \times 10^3/\text{mm}^3$, einer absoluten Lymphozytenzahl von weniger als $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ oder einem Hämoglobinwert von weniger als 10 g/dl sollte eine Abrocitinib-Therapie nicht begonnen werden.
- Vor Behandlungsbeginn sollten in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen alle Immunisierungen auf den aktuellen Stand gebracht werden, da keine Studien zum Ansprechen auf Impfungen während der Behandlung durchgeführt wurden. Die Anwendung von (attenuierten) Lebendimpfstoffen, beispielsweise auch gegen Herpes-zoster-Infektionen, ist während oder unmittelbar vor der Behandlung zu vermeiden.
- Insbesondere Patienten mit Prädisposition für tiefe Venenthrombosen müssen unter einer Abrocitinib-Behandlung engmaschig überwacht werden, da ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse besteht.
- Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die bestimmte Risikofaktoren aufwiesen und mit Januskinase-Inhibitoren wie Abrocitinib behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien und Mortalität im Vergleich zu TNF- α -Inhibitoren beobachtet. Diese Risiken werden als Klasseneffekte und als relevant für alle zugelassenen JAK-Inhibitoren bei entzündlichen und dermatologischen Erkrankungen betrachtet. Patienten ab 65 Jahren, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher, Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen

Therapieregime: Abrocitinib

Atopische Dermatitis (Perorale Applikation)

Einmal täglich 200 mg (Patienten ab 65 Jahren: 1-mal täglich 100 mg)

Im weiteren Verlauf kann die Dosis in Abhängigkeit von der Verträglichkeit und Wirksamkeit angepasst werden, so dass für die Erhaltungstherapie die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommt. 200 mg gelten als Tageshöchstdosis.

Eine Kombination mit Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis ist möglich.

Eine ausgelassene Dosis kann innerhalb von zwölf Stunden nachgeholt werden. Anschließend ist die Einnahme zu den regulär geplanten Zeitpunkten fortzusetzen.

Beim Auftreten von UAW wie schwerwiegenden Infektionen ist bis zur Erholung eine Unterbrechung der Abrocitinib-Therapie angeraten.

Beim kombinierten Einsatz von dualen starken CYP2C19- und mäßigen CYP2C9-Inhibitoren oder starken CYP2C19-Inhibitoren wie Fluvoxamin, Fluconazol, Fluoxetin oder Ticlopidin sollte die Abrocitinib-Dosis halbiert werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Halbierung der Dosis angeraten. Bei schwerer Niereninsuffizienz beträgt die Anfangsdosis einmal täglich 50 mg, die Tageshöchstdosis liegt bei 100 mg. Zur Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind keine Erfahrungen vorhanden.

UAW: Abrocitinib

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Übelkeit
≥ 1 % < 10 %	Herpes-simplex- bzw. -zoster-Infektionen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühle, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Akne, stark erhöhte Creatinphosphokinase-Werte
≥ 0,1 % < 1 %	Pneumonien, Thrombozytopenien, Lymphopenien, Hyperlipidämien, thromboembolische Ereignisse einschließlich Lungenembolien
≥ 0,01 % < 0,1 %	Nicht berichtet
< 0,01 %	Nicht berichtet

sollten nur mit JAK-Inhibitoren wie Abrocitinib behandelt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

- In klinischen Studien wurden unter Abrocitinib-Therapie maligne Erkrankungen wie nicht-melanozytärer Hautkrebs beobachtet. Alle Behandelten müssen daher regelmäßig auf Malignome untersucht werden.
- Sicherheit und Wirksamkeit von Abrocitinib für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Auch bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren ist Vorsicht geboten. Tierversu-

che deuten auf eine mögliche Beeinträchtigung des Knochenwachstums hin.

Wechselwirkungen

- Duale CYP2C19- und CYP2C9-Inhibitoren oder starke CYP2C19-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Fluconazol, Fluoxetin oder Ticlopidin): Beim kombinierten Einsatz sollte die Abrocitinib-Dosis halbiert werden, um verstärkte UAW des JAK1-Inhibitors zu vermeiden (s. Therapieregime).
- CYP2C19-/CYP2C9-Induktoren (z. B. Rifampicin, Apalutamid, Efavirenz oder Phenytoin): Eine gleichzeitige Anwendung

von Abrocitinib mit mäßigen oder starken CYP2C19-/CYP2C9-Induktoren sollte wegen der Gefahr eines Wirkverlusts des JAK1-Inhibitors unterbleiben.

- Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und CYP2B6 (z. B. Azol-Antimykotika und Makrolid-Antibiotika bzw. verschiedene Antiepileptika): Obwohl die Enzyme CYP3A4 und CYP2B6 für die Biotransformation von Abrocitinib eine relativ geringe Rolle spielen, ist bei Kombination der genannten Inhibitoren und Induktoren mit dem JAK1-Inhibitor Vorsicht geboten, da dessen Bioverfügbarkeit verändert sein kann.
- Arzneistoffe, die wie Antazida, H₂-Antihistaminika oder Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol) den pH-Wert im Magen erhöhen: Diese Wirkstoffe führen möglicherweise zu einer reduzierten Resorption von Abrocitinib.
- Substrate des Transporters P-gp (z. B. Digoxin oder Dabigatran): Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoff mit Abrocitinib muss mit einer Erhöhung von deren Bioverfügbarkeit gerechnet werden, da sich der JAK1-Inhibitor zumindest in vitro als P-gp-Inhibitor gezeigt hat. Bei Substraten mit geringer therapeutischer Breite besteht möglicherweise die Gefahr von verstärkter Toxizität.
- Substrate der Enzyme CYP2B6, CYP1A2 oder CYP2C19 (z. B. Bupropion, Efavirenz, Alosetron, Duloxetin und Tizanidin): Abrocitinib induziert in vitro die Enzyme CYP2B6 und CYP1A2 und induziert oder hemmt – je nach Konstellation – CYP2C19. Daher ist beim kombinierten Einsatz von entsprechenden Substraten Vorsicht geboten.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Die Anwendung von Abrocitinib während der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Tierexperimentelle Studien an Ratten und Kaninchen haben embryofetale Letalität und Skelettveränderungen bei den

Feten gezeigt. Weiterhin kam es zu Auswirkungen auf die Geburt und die peri- bzw. postnatale Entwicklung des Feten. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Monat nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden. Möglicherweise kommt es durch den JAK1-Inhibitor zu einer reversiblen Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Abrocitinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Im Tierversuch war dies der Fall. Da derzeit ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, gilt daher während der Stillzeit eine Kontraindikation.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Bei einer Intoxikation muss mit verstärkten UAW gerechnet werden.

Therapie: Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

Hinweis: Bislang wurde keine toxische Grenzdosis ermittelt. Abrocitinib wurde in klinischen Studien in Einzeldosen von bis zu 800 mg und Mehrfachgaben von bis zu 400 mg täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen angewendet. Die beobachteten UAW waren ähnlich wie nach Anwendung therapeutischer Dosierungen. Pharmakokinetische Daten deuten darauf hin, dass normalerweise mehr als 90 % der applizierten Dosis innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden werden.

Akute Toxizität: Keine Daten verfügbar

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Keine besonderen Anforderungen
Dauer der Haltbarkeit 24 bis 30 Monate

Handelspräparate

Originalpräparat: Cibinqo

Generika (Bsp.): Keine am Markt

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- *Abrocitinib ist ein peroral verfügbarer, selektiver und reversibler Inhibitor der Januskinase 1 (JAK1) und wird zur systemischen Behandlung der atopischen Dermatitis eingesetzt.*
- *Abrocitinib ist nach Baricitinib und Upadacitinib der dritte JAK-Inhibitor, der zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen wurde.*
- *Abrocitinib hemmt genau wie Upadacitinib selektiv JAK1, während Baricitinib ein JAK1- und JAK2-Inhibitor ist. Direkt vergleichende Untersuchungen liegen noch nicht vor, so dass derzeit keinem der JAK-hemmenden Wirkstoffe ein Vorteil eingeräumt werden kann.*
- *Zumindest die höhere 200-mg-Dosis von Abrocitinib hat sich gegenüber dem subkutan eingesetzten Antikörper Dupilumab, der über Interleukin 4 und 13 ausgelösten Reaktionskaskaden hemmt, als überlegen gezeigt. Allerdings ist fraglich, ob die etwas bessere Wirksamkeit die mit Abrocitinib assoziierten UAW wie Zytopenien, schweren Infektionskrankungen oder Thromboembolien sowie möglicherweise sogar maligne Erkrankungen aufwiegt.*
- *Die monatlichen Behandlungskosten für Abrocitinib liegen derzeit bei etwa 1800 Euro.*

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2024
DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Abrocitinib (Zugegriffen 10.12.2023)
Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 10.12.2023)
Pfizer-Pharma GmbH. Fachinformation Cibinco. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Juni 2023

Monika Neuback