

Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Staquis® 20 mg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein g Salbe enthält 20 mg Crisaborol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 90 mg Propylenglycol pro g Salbe.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe.

Weiß bis cremefarbene Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Staquis wird für die Behandlung von leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 2 Jahren mit $\leq 40\%$ betroffener Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Eine Schicht Salbe ist zweimal täglich auf die betroffenen Stellen aufzutragen.

Die Salbe kann auf betroffene Hautstellen aufgetragen werden, sofern nicht mehr als 40 % der Körperoberfläche betroffen sind.

Die Salbe kann auf allen Hautbereichen angewendet werden, außer auf der Kopfhaut. Die Anwendung auf der Kopfhaut wurde nicht untersucht.

Die Salbe kann bis zu 4 Wochen pro Behandlungszyklus zweimal täglich angewendet werden. Falls die Anzeichen und/ oder Symptome fortauern oder neue, von atopischer Dermatitis betroffene, Bereiche auftreten, können weitere Behandlungszyklen durchgeführt werden solange die Anwendung nicht mehr als 40 % der Körperoberfläche übersteigt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung der Salbe sollte abgesetzt werden, wenn die Anzeichen und/oder Symptome in den behandelten Bereichen nach 3 aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen von je 4 Wochen fortauern oder wenn die Anzeichen und/ oder Symptome sich während der Behandlung verschlechtern.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche (2-17 Jahre) entspricht die Dosierung den Angaben für Erwachsene.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Staquis bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionseinschränkungen

Es wurden keine klinischen Prüfungen bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen durchgeführt. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung ist jedoch nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Prüfungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass für diese Patientenpopulation eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Ältere Patienten

Atopische Dermatitis wird bei Patienten in einem Alter ab 65 Jahren nicht häufig beobachtet. Die klinischen Prüfungen zu Staquis umfassten nicht die erforderliche Anzahl von Patienten in einem Alter ab 65 Jahren, um festzustellen, ob diese auf die Behandlung anders ansprechen als jüngere Patienten (siehe Abschnitt 5.1). Von der Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei dieser Patientenpopulation ist jedoch nicht auszugehen.

Art der Anwendung

Die Salbe ist nur zur Anwendung auf der Haut.

Die Salbe ist nicht für die ophthalmische, orale oder intravaginale Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Staquis unter Okklusion wurde nicht untersucht. Die klinischen Erfahrungen zur Anwendung der Salbe unter Okklusion (z. B. Windeln oder Kleidung) lassen jedoch nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung schließen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, sich nach der Anwendung der Salbe die Hände zu waschen, sofern nicht ihre Hände selbst behandelt werden. Wenn eine andere Person die Salbe auf den Patienten aufträgt, sollte auch diese Person nach der Anwendung die Hände waschen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Salbe ist nicht für die ophthalmische, orale oder intravaginale Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2). Bei versehentlicher Exposition in den Augen oder Schleimhäuten sollte die Salbe gründlich abgewischt und/ oder mit Wasser abgespült werden.

Verfügbare Daten deuten darauf hin, dass lokale Hautreaktionen, wie Brennen oder Stechen, eher an empfindlichen Hautarealen (wie Gesicht und Hals) auftreten können.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit, einschließlich Kontakturtikaria, ist bei Patienten aufgetreten, die mit Staquis behandelt wurden. Bei starkem Juckreiz, Schwellungen und Erythemen an der Applikationsstelle oder an einer anderen Stelle ist eine Überempfindlichkeit zu vermuten. Treten Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit auf, sollte Staquis sofort abgesetzt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein g Salbe enthält 90 mg Propylenglykol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten wird nicht erwartet, dass Crisaborol oder seine beiden Hauptmetaboliten durch Induktion oder Hemmung von Cytochrom P450 (CYP)-Enzymen Arzneimittelwechselwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 5.2).

Basierend auf *in-vitro*-Daten kann die gleichzeitige Anwendung von Staquis und CYP3A4- (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir) oder CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Fluvoxamin) die systemischen Konzentrationen von Crisaborol erhöhen (siehe Abschnitt 5.2).

Staquis wurde nicht in Kombination mit anderen kutan angewendeten Arzneimitteln zur Behandlung leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis untersucht, und das gleichzeitige Auftragen auf dieselben Hautbereiche wird nicht empfohlen. Emollientien können gleichzeitig mit Staquis auf anderen Hautpartien, die nicht von atopischer Dermatitis betroffen sind, angewendet werden; das gleichzeitige Auftragen von Emollientien und Staquis auf dieselben Hautbereiche wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Crisaborol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Staquis während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zum Übergang von Crisaborol in die Muttermilch nach topischer Anwendung wurden nicht durchgeführt. Staquis wird systemisch absorbiert. Es ist nicht bekannt, ob Crisaborol, seine Metaboliten oder die sonstigen Bestandteile nach topischer Anwendung der Salbe in die Muttermilch übergehen oder die Produktion von Muttermilch beeinflussen. Aufgrund fehlender klinischer Daten für die Stillzeit ist keine eindeutige Bestimmung des Risikos von Staquis für ein

gestilltes Kind möglich. Daher sollte Staquis aufgrund des potenziellen Auftretens von Nebenwirkungen bei gestillten Kindern nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Fertilität

Reproduktionsstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität nach oraler Verabreichung von Crisaborol an männlichen oder weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Applikationsstelle (6,0 %), einschließlich Schmerzen am Anwendungsort, z. B. Brennen oder Stechen (4,4 %). Meist traten die Schmerzen an der Applikationsstelle gleich zu Beginn der Behandlungsphase auf, waren vorübergehend und gingen spontan zurück.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeiten (jeweils beginnend mit den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen) dargestellt, die nach der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Kontakturtikaria (Urticaria contact)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Reaktionen an der Applikationsstelle (z. B. Schmerzen an der Applikationsstelle ¹ , Pruritus, Dermatitis, Erythem, Reizung oder Utikaria an der Applikationsstelle)

¹ Bezieht sich auf Hautempfindungen wie z. B. Brennen oder Stechen.

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.

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

Eine Überdosierung nach Anwendung auf der Haut ist unwahrscheinlich. Wurde zu viel von der Salbe aufgetragen, kann der Überschuss abgewischt werden.

Bei versehentlicher ophthalmischer oder intravaginaler Exposition, oder versehentlicher Anwendung auf der Mundschleimhaut sollte die Salbe gründlich abgewischt und/ oder mit Wasser abgespült werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere dermatologische Präparate, Wirkstoffe gegen Dermatitis, ausgenommen Kortikosteroide, ATC-Code: D11AH06

Wirkmechanismus

Crisaborol ist ein entzündungshemmender Benzoxaborol-Phosphodiesterase-4 (PDE4)-Inhibitor, welcher die Sekretion bestimmter Zytokine, wie z. B. Tumornekrosefaktor- α (TNF α), Interleukine (IL-2, IL-4, IL-5) und Interferon-Gamma (IFN γ) hemmt und die Barrierefunktion der Haut gemessen am transepidermalen Wasserverlust (Transepidermal Water Loss, TEWL) verbessert. Durch die Anwendung von Crisaborol auf die von atopischer Dermatitis befallenen Stellen bei Patienten wird die Expression von Chemokinen in Verbindungen mit atopischen Entzündungen, darunter CCL17, CCL18 und CCL22, reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen- und Vehikel-kontrollierte Studien (Studien 1 und 2), identisch im Design, umfassten insgesamt 1.522 Patienten im Alter von 2 bis 79 Jahren. 61,9 % der Patienten waren 2 bis 11 Jahre alt, 24,4 % der Patienten waren 12 bis 17 Jahre alt, 13,3 % der Patienten waren 18 bis 64 Jahre alt, und 0,5 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter; die Anzahl an Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren war begrenzt. Die behandelbare BSA lag zwischen 5 % und 95 % (Mittelwert = 18,3 %, Standardabweichung [SA] = 17,8 %; 9,6 % der Patienten hatten eine behandelbare BSA von > 40 %); die klinischen Prüfungen umfassten keine ausreichende Anzahl von Patienten mit > 40 % behandelbarer BSA, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Staquis in dieser Teilpopulation zu bewerten. Zu Studienbeginn (gepoolte Studiendaten) hatten 38,5 % der Patienten einen ISGA-Score (ISGA = Investigator's Static Global Assessment) von 2 (Leicht) und 61,5 % einen ISGA-Score von 3 (Moderat) bei der Gesamtbewertung von atopischer Dermatitis (Erythem, Induration/Papulation und Nassen/Verkrustung), deren Schweregrad-Skala von 0 bis 4 reicht.

In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 für die Anwendung von Staquis oder einem Vehikel randomisiert, das 28 Tage lang zweimal täglich angewendet wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die am 29. Tag einen ISGA-Wert von „erscheinungsfrei“ (Wert von 0) oder „nahezu erscheinungsfrei“ (Wert von 1) mit einer Verbesserung um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert erreichten. Dazu wurden die mit Staquis behandelten Patienten mit den mit dem Vehikel behandelten Patienten verglichen. In beiden Studien erreichte in der mit Staquis behandelten Gruppe im Vergleich zu der mit dem Vehikel behandelten Gruppe ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten diesen Endpunkt.

Die sekundären Wirksamkeitseindpunkte waren der Anteil der Patienten, die am 29. Tag einen ISGA-Grad von „befallsfrei“ oder „nahezu befallsfrei“ erreichten und der Zeitpunkt bis zum Erreichen eines ISGA-Grades von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 2 Punkte.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Staquis bei Anwendung auf empfindlichen Hautbereichen (wie Gesicht und Hals) verglichen mit weniger empfindlichen Bereichen (wie Arme und Beine) wurden in den drei klinischen Prüfungen nicht separat bewertet.

Die Wirksamkeitsergebnisse der beiden Studien sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zum Erreichen eines ISGA-Scores von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 2 Punkte sind in Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Die p-Werte der Log-Rank-Tests waren für beide Studien < 0,001.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis

	Studie 1		Studie 2	
	Staquis (N = 503)	Vehikel (N = 256)	Staquis (N = 513)	Vehikel (N = 250)
Erreichen eines ISGA-Scores am Tag 29 von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 2 Punkte	32,8 %	25,4 %	31,4 %	18,0 %
95% KI^a	(28,6; 37,0)	(19,9; 30,9)	(27,3; 35,5)	(13,2; 22,9)
p-Wert	0,038 ^b		< 0,001 ^b	
ISGA erscheinungsfrei bzw. nahezu erscheinungsfrei am Tag 29	51,7 %	40,6 %	48,5 %	29,7 %
95% KI^a	(47,2; 56,1)	(34,4; 46,8)	(44,1; 52,9)	(23,9; 35,5)
p-Wert	0,005 ^b		< 0,001 ^b	

^aKonfidenzintervall (KI) der Normal-Approximation.

^bp-Wert aus einem logistischen Regressionstest (mit „Firth“-Option) mit den Faktoren „Behandlungsgruppe“ und „Analysezentrum“ nach Anpassung für multiple Imputation.

Tabelle 3: Post-hoc-Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis mit ≤ 40 % BSA betroffen

	Studie 1		Studie 2	
	Staquis (N = 446)	Vehicle (N = 231)	Staquis (N = 465)	Vehicle (N = 234)
Erreichen eines ISGA-Scores am Tag 29 von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 2 Punkte	34,1 %	25,5 %	32,6 %	18,8 %
95% KI^a	(29,7; 38,6)	(19,7; 31,3)	(28,3; 36,9)	(13,7; 24,0)
p-Wert	0,022 ^b		< 0,0001 ^b	
ISGA erscheinungsfrei bzw. nahezu erscheinungsfrei am Tag 29	53,8 %	41,9 %	51,0 %	30,9 %
95% KI^a	(49,1; 58,5)	(35,3; 48,4)	(46,4; 55,6)	(24,8; 37,0)
p-Wert	0,0041 ^b		< 0,0001 ^b	

^aKonfidenzintervall (KI) der Normal-Approximation.

^bp-Wert aus einem logistischen Regressionstest (mit „Firth“-Option) mit den Faktoren „Behandlungsgruppe“ und „Analysezentrum“ nach Anpassung für multiple Imputation.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Erreichen eines ISGA-Scores von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 2 Punkte für Patienten mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis

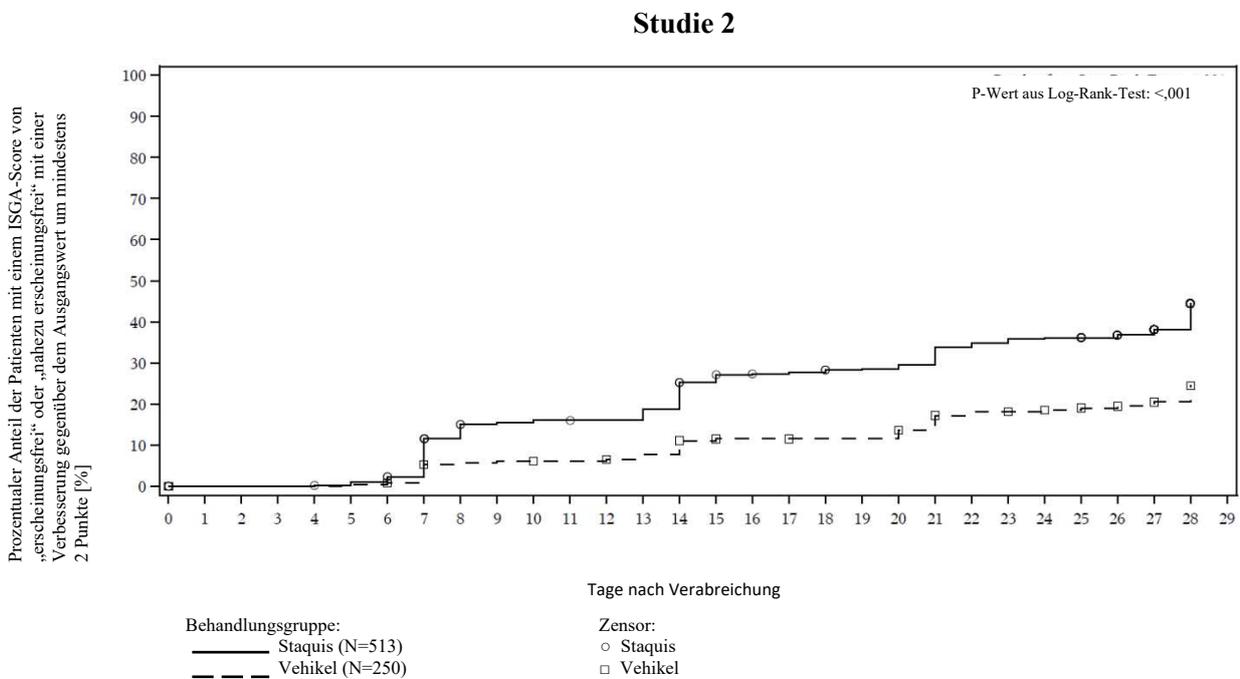
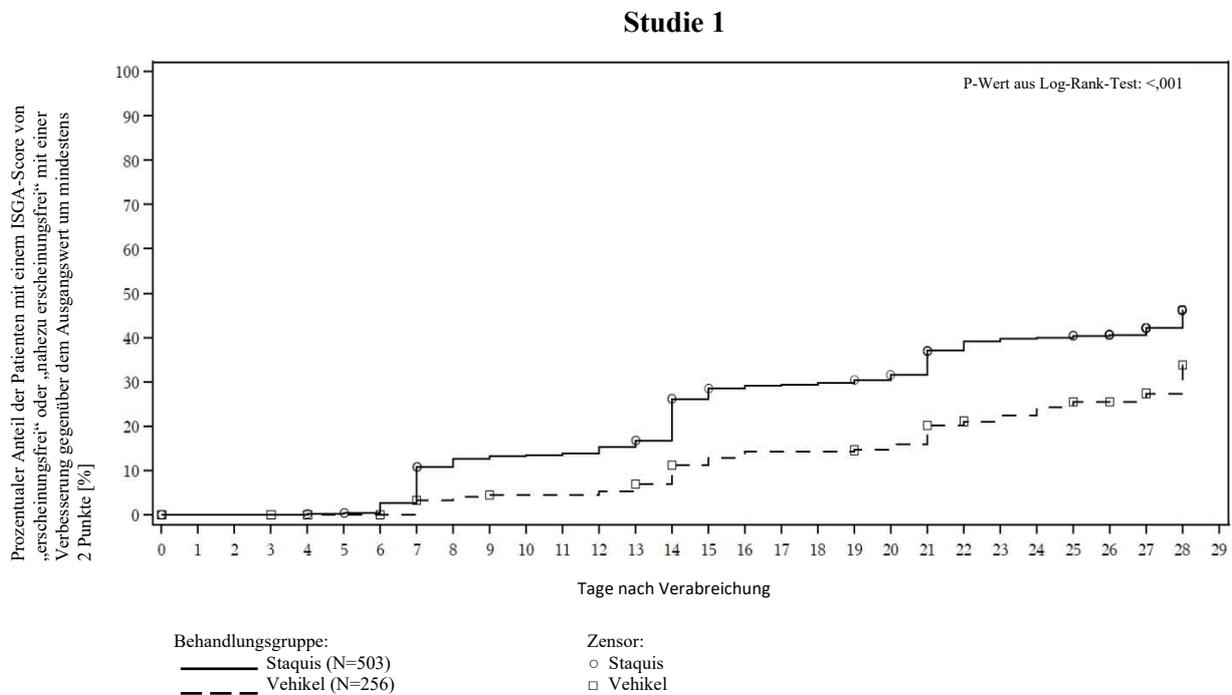
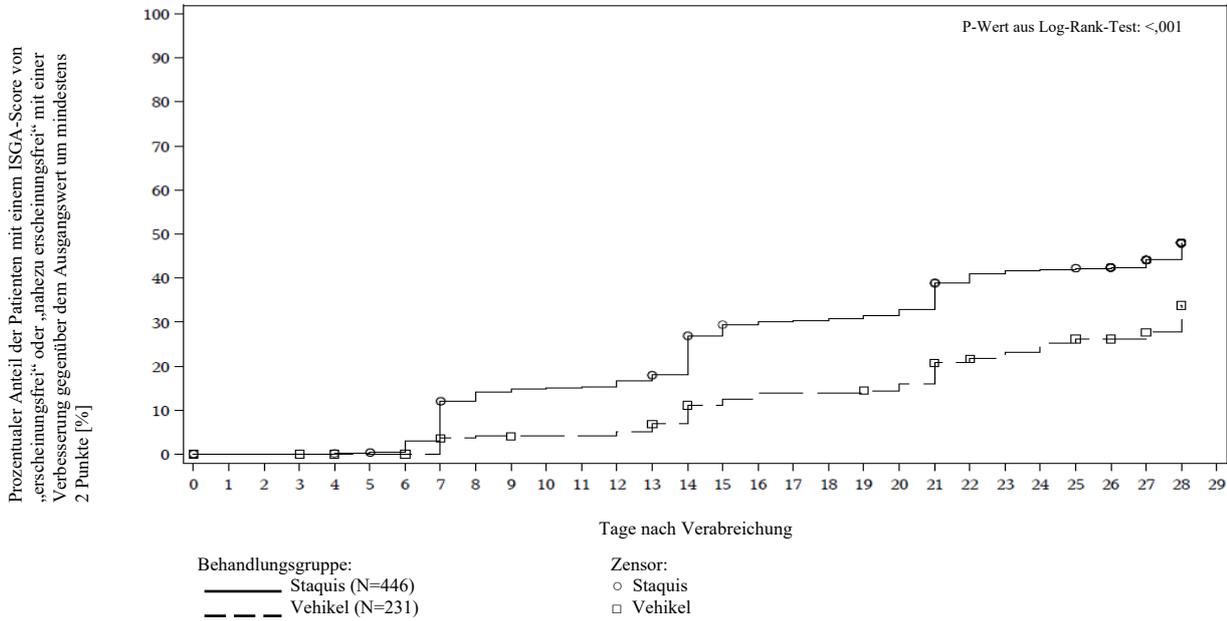


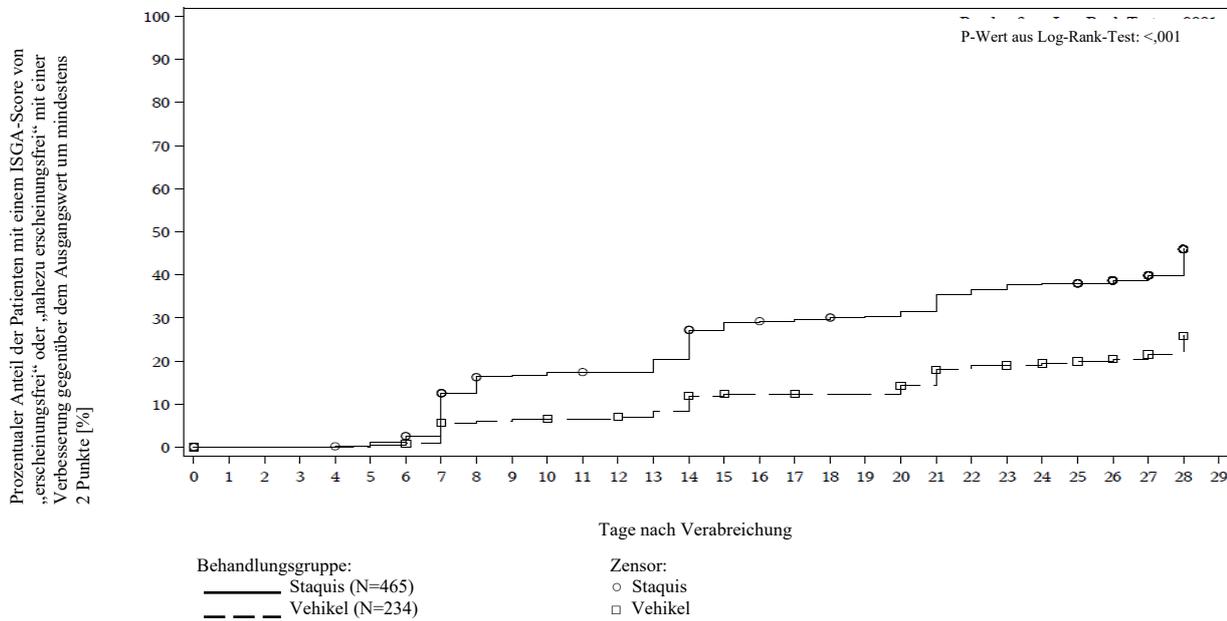
Abbildung 2: Post-hoc Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Erreichen eines ISGA-Scores von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung gegenüber dem

Ausgangswert um mindestens 2 Punkte für Patienten mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis mit $\leq 40\%$ BSA betroffen

Studie 1 ($\leq 40\%$ BSA)



Studie 2 ($\leq 40\%$ BSA)



Die gepoolten Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunkts nach ethnischer Gruppe sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Teilnehmer nach ethnischer Gruppe, die am 29. Tag einen ISGA-Score von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu „erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert erreichten – gepoolte Studien 1 und 2

Ethnische Gruppe	Staquis (N = 1016)		Vehikel (N = 506)	
	n	Anteil	n	Anteil
Indianer oder alaskische Ureinwohner	11	18,0 %	5	0,0 %
Asiaten	52	17,7 %	27	13,4 %
Schwarze oder Afroamerikaner	285	32,1 %	139	24,6 %
Eingeborene Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	7	42,9 %	8	17,0 %
Weißer	617	33,5 %	306	22,3 %
Andere	44	31,9 %	21	16,3 %

N = Anzahl von Teilnehmern in jeder Behandlungsgruppe

n = Anzahl von Teilnehmern in jeder Untergruppenkategorie pro Behandlungsgruppe

Eine multizentrische, einarmige, unverblindete Studie zur langfristigen Sicherheit (Studie 3) umfasste insgesamt 517 Patienten im Alter von 2 bis 72 Jahren (59,6 % der Patienten waren 2 bis 11 Jahre alt, 28,2 % der Patienten waren 12 bis 17 Jahre alt, 11,8 % der Patienten waren 18 bis 64 Jahre alt, und 0,4 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter) mit einer behandelbaren BSA von 5 % bis 95 %. Eingeschlossen wurden Patienten aus den teilnehmenden Prüfzentren (eine Teilmenge der an den Studien 1 und 2 teilnehmenden Prüfzentren), welche die Studien 1 oder 2 ohne sicherheitsbezogene Ereignisse, die die Weiterbehandlung mit Staquis untersagen würden, abgeschlossen haben.

Die Patienten nahmen in 28-tägigen Behandlungseinheiten für bis zu 48 Wochen an der Studie teil. Die Patienten erhielten Staquis für eine variable Anzahl von Behandlungseinheiten, die intermittierend auf der Grundlage der durch den ISGA-Score zu Beginn jeder 28-tägigen Behandlungseinheit festgelegten Krankheitsschwere durchgeführt wurden: Die Patienten erhielten zweimal täglich eine unverblindete Behandlung mit Staquis (Behandlung, wenn die ISGA-Einstufung „leicht“ oder schlechter ≥ 2) ausfiel) oder keine Behandlung (Behandlungspause, wenn die ISGA-Einstufung „erscheinungsfrei“ [0] oder „nahezu erscheinungsfrei“ ausfiel [1]). Ein Ausscheiden aus der Studie war vorgesehen, wenn sich der ISGA-Score der Patienten nach 3 aufeinanderfolgenden Behandlungseinheiten mit Staquis nicht verbessert hatte.

Die Studie 3 enthielt keinen Wirksamkeitsendpunkt. Das auf dem ISGA-Score basierende Ansprechen auf die Staquis-Wirksamkeit bestimmte das Ausmaß der intermittierenden Anwendung von Staquis für bis zu 48 Wochen. Insgesamt erhielten die Patienten durchschnittlich 6,2 Behandlungseinheiten (von 13 möglichen Einheiten mit Behandlung, einschließlich der 28-tägigen Behandlungsdauer in Studie 1 oder 2). Die durchschnittliche Anzahl der aufeinanderfolgenden Behandlungseinheiten betrug 3,6 und die durchschnittliche Anzahl der aufeinanderfolgenden Einheiten ohne Behandlung betrug 2,5.

QT-Verlängerung

Ergebnisse aus einer umfassenden QT-Studie mit Staquis, angewendet auf 60 % der BSA bei gesunden Freiwilligen, zeigten keine QT-Verlängerung. Zwar lagen bei gesunden Freiwilligen niedrigere Crisaborol-Konzentrationen vor als bei Patienten mit atopischer Dermatitis, aber in klinischen Studien mit Staquis wurden keine Wirkungen auf das Herz, einschließlich QT-Verlängerung, festgestellt.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik (PK) von Staquis wurde an 33 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis und einer mittleren Beteiligung der BSA \pm SA von 49 ± 20 % (Bereich von 27 % bis 92 %) untersucht. In dieser Studie applizierten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Tagen zweimal täglich etwa 3 mg/cm^2 Staquis-Salbe (der Dosisbereich lag bei 6 g bis 30 g pro Anwendung). Die Plasmakonzentrationen waren bei allen Patienten quantifizierbar. Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) \pm SA und die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve von 0 bis 12 Stunden nach der Dosis (AUC_{0-12}) für Crisaborol am 8. Tag betragen $127 \pm 196 \text{ ng/ml}$ bzw. $949 \pm 1240 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Systemische Konzentrationen von Crisaborol waren am Tag 8 im Steady-State. Basierend auf den Verhältnissen von AUC_{0-12} zwischen Tag 8 und Tag 1 betrug der mittlere Akkumulationsfaktor für Crisaborol 1,9. Die systemische Exposition (C_{max} und AUC_{0-12}) von Crisaborol und seinen Hauptmetaboliten nahm mit zunehmendem Prozentsatz der behandelten BSA zu.

Die Studien wurden mit einer anderen Formulierung von Crisaborol durchgeführt, die im Gegensatz zu Staquis Butylhydroxytoluol (BHT) enthält. *In vitro*-Permeationstests (IVPT) wurden an intakter Haut durchgeführt, um die therapeutische Äquivalenz zwischen den BHT-haltigen und den nicht zugesetzten BHT-Formulierungen zu unterstützen. Obwohl die Ergebnisse nicht schlüssig und sehr variabel waren, ist nicht zu erwarten, dass eine mögliche leichte Erhöhung der Permeation das Nutzen-Risiko-Profil des Produkts bei Patienten mit bis zu 40 % BSA-Belastung in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst.

Verteilung

Basierend auf einer *in vitro*-Studie ist Crisaborol zu 97 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Crisaborol wird vorwiegend in inaktive Metaboliten umgewandelt. Der Hauptmetabolit 5-(4-Cyanophenoxy)-2-Hydroxybenzylalkohol (Metabolit 1) wird durch verschiedene CYP-Enzyme, einschließlich CYP3A4, 1A2, und Hydrolyse gebildet. Dieser Metabolit wird weiter in nachgelagerte Metaboliten umgewandelt, darunter 5-(4-Cyanophenoxy)-2-Hydroxybenzoesäure (Metabolit 2), die durch Oxidation gebildet wird und ebenfalls ein Hauptmetabolit ist. Die PK der Metaboliten 1 und 2 wurde in der oben beschriebenen PK-Studie untersucht und die systemischen Konzentrationen lagen am Tag 8 im oder nahe dem Steady-State. Die mittleren Akkumulationsfaktoren für die Metaboliten 1

und 2, basierend auf den Verhältnissen von der AUC_{0-12} zwischen Tag 8 und Tag 1, betragen 1,7 bzw. 6,3. Die mittleren C_{max} und $AUC_{0-12} \pm SA$ für Metabolit 2 am Tag 8 betragen 1850 ± 1830 ng/ml bzw. 18.200 ± 18.100 ng*h/ml. Die renale Ausscheidung von Metaboliten ist der wichtigste Eliminationsweg. Etwa 25 % der radioaktiv markierten Dosis wurde absorbiert und überwiegend im Urin ausgeschieden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Crisaborol

In-vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigten, dass unter den Bedingungen der klinischen Anwendung nicht zu erwarten ist, dass Crisaborol und Metabolit 1 zu einer Hemmung von CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4 führen.

In-vitro-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Metabolit 2 kein Inhibitor der Aktivitäten von CYP2C19, 2D6 und 3A4, ein schwacher Inhibitor von CYP1A2 und 2B6 und ein moderater Inhibitor von CYP2C8 und 2C9 ist. Das empfindlichste Enzym, CYP2C9, wurde in einer klinischen Studie mit Warfarin als CYP2C9-Substrat weiter untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten kein Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Crisaborol und die Metaboliten 1 und 2 unter den Bedingungen der klinischen Anwendung voraussichtlich keine CYP-Enzyme induzieren.

Basierend auf *in-vitro*-Daten wird Crisaborol bis zu einem gewissen Grad (< 30 %) über CYP3A4 und CYP1A2 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von Staquis und potenten CYP3A4- oder CYP1A2-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung der systemischen Exposition von Crisaborol führen.

In-vitro-Studien zeigten, dass Crisaborol und Metabolit 1 keine Hemmung der Aktivitäten der Uridindiphosphat (UDP)-Glukonosyltransferase (UGT) 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 und 2B15 bewirken. Metabolit 2 bewirkte keine Hemmung von UGT1A4, 1A6, 2B7 und 2B15. Metabolit 2 zeigte eine schwache Hemmung von UGT1A1, jedoch werden in therapeutischen Konzentrationen keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Crisaborol (und seinen Metaboliten) und UGT1A1-Substraten erwartet. Metabolit 2 zeigte eine moderate Hemmung von UGT1A9 und kann zu einem moderaten Anstieg der Konzentrationen von sensiblen UGT1A9-Substraten (beispielsweise Propofol) führen. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Metabolit 2 und Propofol ist aufgrund der Dosierung und Anwendungsart von Propofol (intravenöse Infusion oder Injektion mit wirkungsabhängiger Titration zur Anästhesie oder Sedierung) nicht zu erwarten. Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit sensiblen UGT1A9-Substraten wurden nicht durchgeführt.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Crisaborol und die Metaboliten 1 und 2 unter den Bedingungen der klinischen Anwendung voraussichtlich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten von Transportern wie P-Glykoprotein, *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) und organischen anionischen oder kationischen Transportern verursachen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus *in-vitro*- oder *in-vivo*-Studien über die oralen und dermalen Verabreichungswege zeigen keine besondere Gefährdung des Menschen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Toxizität bei Kindern und Jugendlichen oder Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Eine arzneimittelbedingte erhöhte Inzidenz von gutartigen Granularzelltumoren in der Gebärmutter einschließlich Gebärmutterhals und Vagina (kombiniert) wurde bei weiblichen Ratten bei oral verabreichten Crisaborol-Dosen festgestellt, die etwa der doppelten Exposition der mittleren systemischen Humanexposition unter maximalen Anwendungsbedingungen entsprachen. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt, jedoch wird angesichts des Tumortyps und des gutartigen Status bei einer einzigen Spezies und einem einzigen Geschlecht die Bedeutung für den Menschen als gering eingeschätzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weißes Vaseline
Propylenglycol (E 1520)
Glycerolmonoisostearat 40–55 (Typ I)
Hartparaffin
Natriumcalciumedetat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem erstmaligen Öffnen des Behältnisses: 1 Jahr.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Tube fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrschichtige Laminat tube mit einem Tubenkopf aus Polyethylen hoher Dichte mit einer Abreißdichtung und einem weißen Polypropylen-Kappenverschluss. Die Außenschicht der Tube besteht aus sieben Schichten (Polyethylen niedriger Dichte, weißes Polyethylen hoher Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polyethylen niedriger Dichte, Ethylenacrylsäure, Folie und Ethylenacrylsäure). Die Innenbeschichtung besteht aus linearem Polyethylen niedriger Dichte.

Erhältlich in Tuben mit 2,5 g, 30 g, 60 g und 100 g. Für die 2,5 g-Tuben enthält eine Schachtel sechs Tuben. Für die 30 g-, 60 g-, und 100 g-Tuben enthält eine Schachtel eine Tube.

Es werden möglicherweise nicht alle Tubengrößen 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1421/001
EU/1/19/1421/002
EU/1/19/1421/003
EU/1/19/1421/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Tube (30 g)

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

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

spcde-0v1sta-sb-20