



Opzelura™ 15 mg/g Creme

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opzelura™ 15 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm der Creme enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Propylenglykol (E 1520), 150 mg/g der Creme
Cetylalkohol (Ph. Eur.), 30 mg/g der Creme
Stearylalkohol (Ph. Eur.), 17,5 mg/g der Creme

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), 1 mg/g der Creme

Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), 0,5 mg/g der Creme

Butylhydroxytoluol (als Antioxidationsmittel in weißem Vaseline) (E 321)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiß bis cremefarben.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Opzelura wird angewendet zur Behandlung von nichtsegmentaler Vitiligo mit Beteiligung des Gesichts bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung von Opzelura sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von nichtsegmentaler Vitiligo haben.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis ist eine dünne Schicht Creme, die zweimal täglich auf die depigmentierten Hautbereiche bis zu höchstens 10 % der Körperoberfläche aufgetragen wird, wobei zwischen zwei Anwendungen von Ruxolitinib-Creme mindestens 8 Stunden liegen müssen. 10 % der Körperoberfläche entsprechen einer Fläche des 10-Fachen einer Handfläche mit den 5 Fingern. Ruxolitinib-Creme sollte auf der kleinstmöglichen Hautfläche angewendet werden.

Es sollten nicht mehr als zwei 100 g Tuben pro Monat angewendet werden.

Für eine zufriedenstellende Repigmentierung kann eine Behandlung über 24 Wochen hinaus erforderlich sein. Wenn in der 52. Woche weniger als 25 % der behandelten Bereiche repigmentiert sind, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Sobald eine zufriedenstellende Repigmentierung erreicht ist, kann die Behandlung in diesen Bereichen beendet werden. Tritt nach Absetzen der Behandlung eine erneute Depigmentierung ein, kann die Behandlung an den betroffenen Stellen wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung muss nicht ausgeschrieben werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien mit Ruxolitinib-Creme bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Aufgrund der begrenzten systemischen Exposition ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion jedoch nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine Studien mit Ruxolitinib-Creme bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Aufgrund der begrenzten systemischen Exposition ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Ruxolitinib-Creme nicht von Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium angewendet werden, da keine Daten zur Sicherheit vorliegen.

Ältere Patienten

Eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber wurde zur Feststellung, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren, in die klinischen Studien mit Opzelura bei Vitiligo aufgenommen (siehe Abschnitt 5.1). Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Für Jugendliche (12–17 Jahre) gilt die gleiche Dosierung wie für Erwachsene.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ruxolitinib-Creme bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Creme ist nur zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Die behandelten Hautstellen sollten mindestens 2 Stunden nach der Anwendung von Ruxolitinib-Creme nicht gewaschen werden.

Die Creme sollte nicht auf die Lippen aufgetragen werden, damit sie nicht verschluckt wird.

Die Patienten sollten angewiesen werden, sich nach dem Auftragen der Creme die Hände zu waschen, es sei denn, die Hände selbst werden behandelt. Wenn eine andere Person dem Patienten die Creme aufträgt, sollte diese sich nach dem Auftragen die Hände waschen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Creme ist nicht zur Anwendung am Auge, zur Einnahme oder intravaginalen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.2). Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten sollte die Creme gründlich

abgewischt und/oder mit Wasser abgespült werden.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die mit topischem Ruxolitinib behandelt wurden, wurde weißer Hautkrebs (nichtmelanozytärer Hautkrebs, NMSC), vor allem Basalzellkarzinome, berichtet. Die meisten dieser Patienten wiesen Risikofaktoren auf, wie z. B. eine frühere Phototherapie oder weißer Hautkrebs in der Vorgeschichte. Ein ursächlicher Zusammenhang mit topischem Ruxolitinib wurde nicht nachgewiesen. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten empfohlen, insbesondere für diejenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Propylenglykol

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Propylenglykol (E 1520) pro Gramm Creme, was Hautreizungen hervorrufen kann.

Cetylalkohol und Stearylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Cetylalkohol (Ph. Eur.) und Stearylalkohol (Ph. Eur.), die örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen können.

Parahydroxybenzoate

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat, die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Butylhydroxytoluol

Dieses Arzneimittel enthält Butylhydroxytoluol (E 321), das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit topisch angewendetem Ruxolitinib durchgeführt.

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit Ruxolitinib wird aufgrund der begrenzten systemischen Exposition nach topischer Anwendung als gering eingeschätzt.

Basierend auf *In vitro* Daten wird Ruxolitinib vorwiegend durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) verstoffwechselt. Das Potenzial für Wechselwirkungen mit oral angewendetem Ruxolitinib wurde in speziellen klinischen Pharmakologiestudien untersucht, in denen gleichzeitig starke oder mäßige CYP3A4-Hemmer oder eine starker Induktor gegeben wurden. Die Plasma-AUC wird bei gleichzeitiger Anwendung eines starken CYP3A4-Hemmers ungefähr verdoppelt, während bei gleichzeitiger Anwendung eines mäßigen CYP3A4-Hemmers nur ein geringer Anstieg beobachtet wurde.

Die Anwendung von Ruxolitinib-Creme in Kombination mit anderen topischen Arzneimitteln zur Behandlung von Vitiligo wurde nicht untersucht, und die gleichzeitige Anwendung auf denselben Hautstellen wird nicht empfohlen.

Andere topische Arzneimittel, die zur Behandlung anderer Erkrankungen auf denselben Hautstellen angewendet werden, sollten

Opzelura™ 15 mg/g Creme



mit einem Mindestabstand von 2 Stunden nach der Anwendung von Ruxolitinib-Creme angewendet werden. Dies gilt auch für die Verwendung von Sonnenschutzmitteln oder Emollientien.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ruxolitinib bei Schwangeren vor. Es liegen keine Daten zur systemischen Absorption von topischem Ruxolitinib während der Schwangerschaft vor. Auch individuelle Faktoren (z. B. beschädigte Hautbarriere, übermäßiger Gebrauch) können zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ruxolitinib nach oraler Verabreichung embryotoxisch und fötotoxisch ist. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine Teratogenität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Opzelura ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Ruxolitinib in der Muttermilch, die Auswirkungen auf das gestillte Kind oder die Auswirkungen auf die Milchproduktion nach einer topischen Anwendung von Opzelura vor. Nach der oralen Verabreichung von Ruxolitinib an säugende Ratten lag die Konzentration von Ruxolitinib bzw. dessen Metaboliten in der Milch um das 13-Fache höher als die maternale Plasmakonzentration. In Studien mit juvenilen Ratten führte die orale Verabreichung von Ruxolitinib zu Auswirkungen auf das Wachstum und die Knochenmaße (siehe Abschnitt 5.3). Opzelura ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und die Behandlung muss etwa 4 Wochen vor Beginn der Stillzeit abgesetzt werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Ruxolitinib auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von oralem Ruxolitinib auf die Fertilität beobachtet.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit wurde hauptsächlich in den Zulassungsstudien für den Zeitraum von bis zu einem Jahr bewertet. In der Langzeitverlängerungsstudie, die bis zu 2 Jahre dauerte (siehe Abschnitt 5.1), stimmten die Sicherheitsdaten mit dem in den pivotalen Studien

berichteten Profil überein. Die häufigste Nebenwirkung ist Akne an der Applikationsstelle (5,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten an erster Stelle stehen, und zwar entsprechend der folgenden Konvention: 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).

Siehe Tabelle 1

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 dem

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/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung nach Anwendung auf der Haut ist unwahrscheinlich. Wenn zu viel Creme aufgetragen wurde, kann der Überschuss abgewischt werden.

Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen, der Mundschleimhaut oder der Vagina sollte die Creme 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 Dermatika, Mittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis, exklusive Corticosteroide, ATC-Code: D11AH09

Wirkmechanismus

Ruxolitinib ist ein Janus-Kinase (JAK)-Hemmer mit Selektivität für die Isoformen JAK1 und JAK2. Die intrazelluläre JAK-Signalgebung umfasst die Rekrutierung von STATs (Signal Transducers and Activators of Trans-

cription) an Zytokinrezeptoren und die anschließende Modulation der Genexpression. Es wird angenommen, dass autoimmune, IFN γ -produzierende zytotoxische T-Lymphozyten direkt für die Zerstörung von Melanozyten bei der Vitiligo beim Menschen verantwortlich sind. Die Rekrutierung zytotoxischer Lymphozyten in die Hautläsionen wird durch IFN γ -abhängige Chemokine wie CXCL10 vermittelt. Die nachgeschaltete Signalgebung von IFN γ ist JAK1/2-abhängig und die Behandlung mit Ruxolitinib senkt die CXCL10-Spiegel bei Vitiligo-Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden insgesamt 674 Patienten mit Vitiligo im Gesicht und einer Gesamtkörper-Vitiligofläche (Gesicht und außerhalb des Gesichts) von nicht mehr als 10 % der Körperoberfläche mit einem Krankheitsausmaß zu Beginn von 3,2 % bis 10,1 % der Körperoberfläche, im Alter von 12 Jahren und älter (10,7 % der Patienten waren 12 bis 17 Jahre alt und 6,7 % waren 65 Jahre oder älter) in zwei identisch angelegte doppelblinde, randomisierte, vehikelkontrollierte Studien (TRuE-V1 und TRuE-V2) aufgenommen. 53,1 % der Patienten waren weiblich, 81,9 % der Patienten waren weiß, 4,7 % waren schwarz und 4,2 % asiatisch. Die Mehrheit der Patienten hatte die Fitzpatrick-Hauttypen III, IV, V oder VI (67,5 %).

In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 24 Wochen lang zweimal täglich entweder Ruxolitinib-Creme oder Vehikel, wenn ihre betroffene Körperoberfläche nicht mehr als 10 % betrug, gefolgt von einer zusätzlichen 28 Wochen langen, zweimal täglichen Behandlung mit Ruxolitinib-Creme für alle Patienten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine 75%ige Repigmentierung des Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI75) im Gesicht erreicht hatten. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten der Anteil der Patienten, bei denen eine 90%ige Repigmentierung im F-VASI (F-VASI90), eine 50%ige Verbesserung des Gesamtkörper-Vitiligo-Area-Scoring-Index (T-VASI50) und ein Vitiligo Noticeability Scale (VNS)-Score von 4 oder 5 (Vitiligo „deutlich unauffälliger“ oder „nicht mehr wahrnehmbar“) erreicht wurde.

In beiden Studien wurden eine Repigmentierung der behandelten Vitiligo-Läsionen und eine Überlegenheit der Ruxolitinib-Creme gegenüber der Vehikel-Creme beobachtet, was durch statistisch signifikante Unterschiede in den Ansprechraten für F-VASI75/90, T-VASI50 und VNS-Score von 4 oder 5 in Woche 24 belegt wurde (Tabelle 2).

Der Unterschied zwischen den Behandlungseffekten und dem Vehikel zeigt sich numerisch bereits in Woche 12. Eine anhaltende Repigmentierung, die anhand der VASI- und VNS-Scores bewertet wurde, wurde bis Woche 52 bei den Patienten beobachtet, die Ruxolitinib-Creme von Beginn an kontinuier-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Akne an der Applikationsstelle



Opzelura™ 15 mg/g Creme

lich zweimal täglich angewendet hatten. Der Anteil der Patienten, die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums in den gepoolten Daten der Studien TRuE-V1 und TRuE-V2 den F-VASI75 erreichten, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Ein ähnliches Ansprechen auf die Behandlung zeigte sich in Woche 52 bei den Patienten, die von der Vehikeltherapie auf Ruxolitinib umgestellt wurden (Abbildung 1).

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1

In Woche 52 betrug die beobachtete Ansprechrate für F-VASI90, T-VASI50 und VNS 30,3 %, 51,1 % bzw. 36,3 % für die gepoolte ITT-Population.

Langanhaltendes Ansprechen

An einer doppelblinden, vehikelkontrollierten, randomisierten Absetz- und Verlängerungsstudie der Phase 3 (*withdrawal and extension study*), in der zweimal täglich Ruxolitinib-Creme aufgetragen wurde, nahmen 458 geeignete Vitiligo-Patienten teil, die eine der beiden Hauptstudien mit Ruxolitinib (TRuE-V1 und TRuE-V2; Woche 52) durchlaufen hatten. Die Patienten wurden entweder der Kohorte A oder Kohorte B mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 104 Wochen zugeordnet.

Kohorte A umfasste 116 Patienten, die in Woche 52 der Hauptstudie $\geq$ F-VASI90 erreicht hatten. Diese Patienten wurden erneut entweder auf Ruxolitinib oder Vehikelcreme (d.h. Absetzen) randomisiert, um die Rezidivrate zu untersuchen ($<$ F-VASI75). Ein Rezidiv trat bei 15 % der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und bei 29 % der Patienten in der Vehikelgruppe auf. In der letztgenannten Gruppe traten die meisten Rezidive (9/16) in den ersten 4 Monaten nach Absetzen der Ruxolitinib-Creme auf. Bei den 16 Patienten in der Vehikelgruppe, die ein Rezidiv erlitten und erneut behandelt wurden, führte die erneute Behandlung bei 12 (75 %) Patienten im Mittel nach 12 Wochen wieder zu einem F-VASI75 und bei 11 (69 %) Patienten im Mittel nach 15 Wochen wieder zu einem F-VASI90.

Kohorte B umfasste 342 Patienten, die in Woche 52 der Hauptstudie $<$ F-VASI90 erreicht hatten. Diese Patienten setzten die offene Ruxolitinib-Behandlung fort; unter den Patienten, die ursprünglich auf zweimal täglich mit Ruxolitinib-Creme randomisiert wurden, erreichten bis Woche 104 66 % einen F-VASI75 und 34 % erreichten F-VASI90.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden 72 Jugendliche (12 bis $<$ 18 Jahre; $n = 55$ Ruxolitinib-Creme, $n = 17$ Vehikel) in die Zulassungsstudien aufgenommen. Jugendliche zeigten bei der Behandlung mit Ruxolitinib nach 24 Wochen die gleichen Ansprechraten bei primären und wichtigen sekundären Endpunkten wie Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Opzelura eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei der Behandlung von Vitiligo in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl.

Tabelle 2: Prozentualer Anteil der Patienten mit Vitiligo, die die primären und wichtigen sekundären Endpunkte in Woche 24 erreichten (intent-to-treat)^a

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Vehikel	Opzelura	Vehikel
	(n = 221)	(n = 109)	(n = 222)	(n = 109)
F-VASI75 (%)	29,8	7,4	30,9	11,4
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	22,3 ^b (14,214, 30,471)	-	19,5 ^c (10,537, 28,420)	-
F-VASI90 (%)	15,3	2,2	16,3	1,3
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	13,2 ^d (7,497, 18,839)	-	15,0 ^e (9,250, 20,702)	-
T-VASI50 (%)	20,6	5,1	23,9	6,8
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	15,5 ^d (8,339, 22,592)	-	17,1 ^c (9,538, 24,721)	-
VNS 4 oder 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	21,2 ^c (14,271, 28,143)	-	15,5 ^d (8,515, 22,561)	-

^a Die primären und wichtigen sekundären Ergebnisse wurden mit der Methode der multiplen Imputation korrigiert.

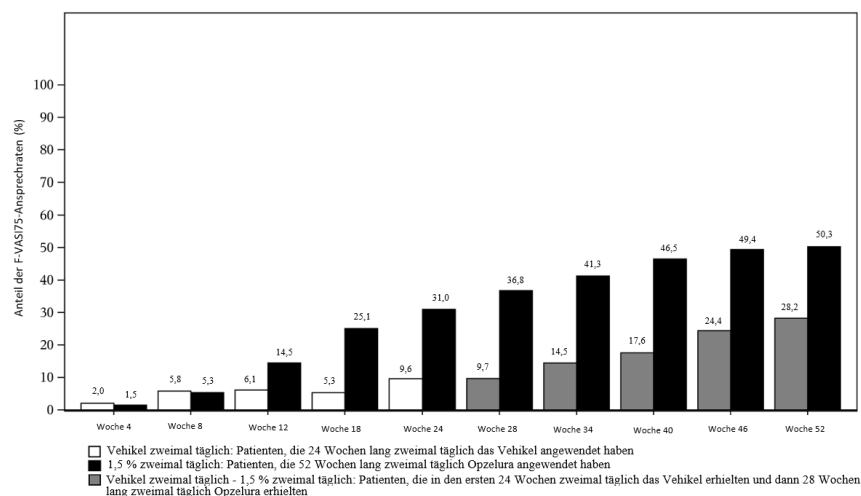
^b p-Wert $<$ 0,0001

^c p-Wert $<$ 0,001

^d p-Wert $<$ 0,005

^e p-Wert $<$ 0,01

Abbildung 1: Anteil der Patienten, die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums F-VASI75 erreichen (Intent-to-treat) – gepoolte Daten der Studien TRuE-V1 und TRuE-V2



Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Ruxolitinib-Creme wurde bei 429 Patienten mit Vitiligo im Alter von 12 Jahren und älter (12,6 % waren 12–17 Jahre alt) mit einer mittleren betroffenen $\pm$ Standardkörperoberfläche von $7,31 \pm 2,02$ % (Bereich 3,2 % bis 10,0 %) untersucht. Die Patienten trugen 24 Wochen lang zweimal täglich ca. 1,58 mg/cm² Ruxolitinib-Creme auf dieselben Hautstellen auf (der Dosissbereich lag zwischen ca. 0,18 g und 8,4 g Ruxolitinib-Creme pro Anwendung).

Die mittlere $\pm$ Standard-Steady-State-Trog-Plasmakonzentration betrug $56,9 \pm 62,6$ nM mit einer projizierten AUC_{0–12 h} von 683 ± 751 h $\cdot$ nM, was etwa 25 % der beobachteten mittleren AUC_{0–12 h} im Steady-State (2716 h $\cdot$ nM) nach zweimal täglicher oraler Gabe von 15 mg bei gesunden Teilnehmern entspricht. Die mittlere (geometrisches Mittel) topische Bioverfügbarkeit von Ruxolitinib-Creme bei Vitiligo-Teilnehmern in den gepoolten Daten der beiden Phase-3-Studien betrug 9,72 % (5,78 %).

Verteilung

In einer *In vitro* Studie wurde festgestellt, dass Ruxolitinib zu 97 % an menschliche Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, gebunden ist.

Opzelura™ 15 mg/g Creme

Biotransformation

Ruxolitinib wird durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP2C9 metabolisiert.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Ruxolitinib beträgt etwa 3 Stunden. Die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit von Ruxolitinib nach topischer Anwendung von Opzelura wurde bei 9 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit einer Beteiligung von $\geq 25\%$ der Körperoberfläche mit atopischer Dermatitis geschätzt und beträgt etwa 116 Stunden, was eher die langsame Resorptionsrate als die Eliminationsrate des Arzneimittels widerspiegelt.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Die geschätzte AUC, die um die pharmakologische Aktivität von Ruxolitinib und den Metaboliten bereinigt ist, steigt im Falle einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) um etwa das Zweifache. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Opzelura nicht von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz angewendet werden, da keine Daten zur Sicherheit vorliegen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Obwohl die AUC nach oraler Verabreichung von Ruxolitinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht war, gab es keinen klaren Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der eingeschränkten Leberfunktion und dem Anstieg der AUC. Eine Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ruxolitinib wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Karzinogenität nach oraler Verabreichung untersucht. Weitere Studien wurden nach dermalen Verabreichung an Minischweinen und Mäusen durchgeführt. Zu den Zielorganen, die mit der pharmakologischen Wirkung von Ruxolitinib in Studien mit wiederholter oraler Gabe in Verbindung gebracht werden, gehören Knochenmark, peripheres Blut und lymphatisches Gewebe. Bei Hunden wurden Infektionen beobachtet, die im Allgemeinen mit einer Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Die Sicherheitsspannen (basierend auf der ungebundenen AUC) bei nicht schädlichen Konzentrationen in chronischen Toxizitätsstudien lagen bei männlichen und weiblichen Ratten bei etwa dem 6- bzw. 200-Fachen und bei Hunden beim 10-Fachen, bezogen auf die systemische Exposition, die bei Patienten mit Vitiligo beobachtet wurde, die zweimal täglich die 1,5%ige Ruxolitinib-Creme auftrugen. In einer Telemetriestudie an Hunden wurde eine unerwünschte Senkung des Blutdrucks zusammen mit einem Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, und in einer Atemwegsstudie an Ratten wurde eine unerwünschte Senkung des Atemminutenvolumens festgestellt. Die Sicherheitsabstände (basierend auf dem ungebundenen C_{max}) bei nicht schädlichen Konzentrationen lagen in

den Studien bei Hunden und Ratten bei etwa dem 300-Fachen bzw. 100-Fachen, bezogen auf die systemische Exposition, die bei Patienten mit Vitiligo beobachtet wurde, die zweimal täglich die 1,5%ige Ruxolitinib-Creme auftrugen. Im Rahmen einer Bewertung der neuropharmakologischen Wirkungen von Ruxolitinib bei Ratten wurden keine adversen Effekte festgestellt.

Eine 3-monatige Studie mit wiederholter Verabreichung über die Haut ergab eine verringerte Lymphozytenzahl bei Mäusen. Die Sicherheitsabstände (basierend auf der ungebundenen AUC) bei nicht schädlichen Konzentrationen lagen bei männlichen Mäusen bei etwa dem 10-Fachen und bei weiblichen Mäusen bei etwa dem 24-Fachen, bezogen auf die systemische Exposition, die bei Patienten mit Vitiligo beobachtet wurde, die zweimal täglich die 1,5%ige Ruxolitinib-Creme auftrugen. In einer 9-monatigen Studie zur dermalen Toxizität wurde bei Minischweinen ebenfalls keine adverse Verringerung der peripheren Lymphozytenzahl festgestellt. Die Sicherheitsabstände (basierend auf der ungebundenen AUC) lagen bei nicht schädlichen Konzentrationen bei Minischweinen bei etwa dem 3-Fachen, bezogen auf die systemische Exposition, die bei Patienten mit Vitiligo beobachtet wurde, die zweimal täglich die 1,5%ige Ruxolitinib-Creme auftrugen. Diese Auswirkung wurde in einer 3-monatigen Studie zur dermalen Toxizität bei Minischweinen nicht beobachtet. Nach der topischen Verabreichung einer 1,5%igen Ruxolitinib-Cremeformulierung zweimal täglich über einen Zeitraum von bis zu 9 Monaten wurden bei Göttingen Minischweinen keine Anzeichen systemischer Toxizität beobachtet.

In Studien an juvenilen Ratten hatte die orale Verabreichung von Ruxolitinib Auswirkungen auf Wachstum und Knochenmaße. Ein vermindertes Knochenwachstum wurde bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung am Tag 7 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Neugeborenen), und bei ≥ 15 mg/kg/Tag, wenn die Behandlung an den Tagen 14 oder 21 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Kind von 1 bis 3 Jahren). Frakturen und ein vorzeitiges Absterben der Ratten wurden bei Dosen ≥ 30 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung am Tag 7 nach der Geburt begonnen wurde. Auf der Grundlage der ungebundenen AUC betrug die Exposition beim NOAEL (no observed adverse effect level) bei jungen Ratten, die bereits am Tag 7 nach der Geburt behandelt wurden, etwa das 20-Fache der Exposition von erwachsenen Patienten mit Vitiligo, während ein vermindertes Knochenwachstum und Frakturen bei Expositionen auftraten, die dem 22- bzw. 150-Fachen der Exposition von erwachsenen Patienten mit Vitiligo entsprachen. Die Auswirkungen waren im Allgemeinen bei männlichen Tieren stärker und traten auf, wenn die Verabreichung früher nach der Geburt begann. Abgesehen von der Knochenentwicklung waren die Auswirkungen von Ruxolitinib auf juvenile Ratten ähnlich wie bei adulten Ratten. Juvenile Ratten reagieren empfindlicher auf die Toxizität von Ruxolitinib als adulte Ratten.

In Studien zur embryofetalen Entwicklung führte die orale Verabreichung von Ruxolitinib an Ratten und Kaninchen während der Trächtigkeit zu einem verringerten Gewicht des Fötus und erhöhtem Postimplantationsverlust bei Dosen, die mit maternaler Toxizität in Verbindung gebracht werden. Bei Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Die Sicherheitsabstände (basierend auf der ungebundenen AUC) lagen bei nicht schädlichen Konzentrationen für die Entwicklungstoxizität bei Ratten bei etwa dem 25-Fachen, bezogen auf die systemische Exposition, die bei Patienten mit Vitiligo beobachtet wurde, die zweimal täglich die 1,5%ige Ruxolitinib-Creme auftrugen. Es wurden keine Auswirkungen von oral verabreichtem Ruxolitinib auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten festgestellt. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurden eine leicht verlängerte Trächtigkeitsdauer, eine geringere Anzahl an Einnistungsstellen und eine geringere Anzahl an geborenen Rattenjungen beobachtet. Bei den Rattenjungen wurden ein geringeres mittleres Ausgangskörpergewicht und eine kurzzeitig geringere mittlere Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei laktierenden Ratten wurden Ruxolitinib bzw. dessen Metabolite in einer Konzentration in die Milch ausgeschieden, die 13-mal höher war als die mütterliche Plasmakonzentration. Ruxolitinib war weder mutagen noch klastogen. Ruxolitinib zeigte nach topischer Verabreichung bei Mäusen oder nach oraler Verabreichung bei Sprague-Dawley-Ratten und Tg.rash2-Mäusen kein karzinogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Butylhydroxytoluol (als Antioxidationsmittel in weißem Vaseline) (E 321)
Cetylalkohol (Ph. Eur.)
Dimeticon (E 900)
Natriumedetat (Ph. Eur.) (E 385)
Glycerolstearate SE
Macrogol
Mittelkettige Triglyceride
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Dünflüssiges Paraffin (E 905)
weißes Vaseline (E 905)
Phenoxyethanol (Ph. Eur.)
Polysorbat 20 (E 432)
Propylenglycol (E 1520)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser
Stearylalkohol (Ph. Eur.)
Xanthangummi (E 415)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate

Nach dem ersten Öffnen: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Verbundstofftube mit Innenbeschichtung aus Polyethylen niedriger und hoher Dichte, mit einem Deckel aus Polypropylen, oder Aluminiumtube mit Innenlackierung und Schutzkappe mit Durchstechdorn aus Polypropylen.

Tube mit 100 g. Eine Tube pro Karton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Incyte Biosciences Distribution B. V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1726/001
EU/1/23/1726/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt