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 Vaselin) (E 321)
Polysorbat 20 (E 432)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiß bis cremefarben.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vitiligo

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

Atopische Dermatitis

Opzelura wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, bei denen topische Kortikosteroide und topische Calcineurin-Inhibitoren unzureichend oder ungeeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Opzelura sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen haben, bei denen Ruxolitinib-Creme indiziert ist.

Dosierung

Vitiligo
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 ausgeschlichen werden.

Atopische Dermatitis
Eine dünne Schicht Creme sollte zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen bis zu höchstens 20 % der Körperoberfläche aufgetragen werden, bis die Läsionen abgeklungen sind. Es wird empfohlen, die Creme in regelmäßigen Abständen aufzutragen, wobei zwischen zwei Anwendungen von Ruxolitinib-Creme mindestens 8 Stunden liegen müssen. Die Ruxolitinib-Creme sollte auf der kleinstmöglichen Hautfläche angewendet werden.

Es sollten nicht mehr als 4 Tuben zu je 100 g pro Monat verwendet werden.

Bei Wiederauftreten der Anzeichen und Symptome sollte die zweimal tägliche Behandlung der betroffenen Stellen nach Bedarf wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn nach 8 Wochen zweimal täglicher Anwendung keine Besserung eingetreten ist.

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 und atopischer Dermatitis aufgenommen (siehe Abschnitt 5.1). Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Vitiligo
Für Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit Vitiligo gilt die gleiche Dosierung wie für Erwachsene.

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

Atopische Dermatitis
Es gibt keine relevante Anwendung von Ruxolitinib-Creme bei Kindern ab der Geburt bis zu einem Alter von unter 3 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ruxolitinib-Creme bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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.

Herpes zoster

Bei Patienten, die mit topischem Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Fälle einer Herpes-zoster- Reaktivierung berichtet. Wenn bei einem Patienten Herpes zoster auftritt, sollte eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Ruxolitinib-Creme in Betracht gezogen werden, bis die Episode abgeklungen ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Opzelura® 15 mg/g Creme

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.

Polysorbat 20
Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 20 (E 432), das allergische Reaktionen 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 ein 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 oder atopischer Dermatitis wurde nicht untersucht, und die gleichzeitige Anwendung auf denselben Hautstellen wird nicht empfohlen. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus Ruxolitinib-Creme und einer Schmalband-Ultraviolett-B (NB-UVB)-Therapie wurde nicht nachgewiesen; es kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Andere topische Arzneimittel, die zur Behandlung anderer Erkrankungen auf denselben Hautstellen angewendet werden, sollten mit einem Mindestabstand von 2 Stunden nach der Anwendung von Ruxolitinib-Creme angewendet werden. Dies gilt auch für die Verwendung von Sonnenschutzmitteln oder Emollienzien.

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 fototoxisch 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 häufigste Nebenwirkung ist Akne an der Applikationsstelle (5,8 % bei Vitiligo und 4,4 % bei atopischer Dermatitis).

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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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 Transcription) an Zytokinrezeptoren und die anschließende Modulation der Genexpression.

Es wird angenommen, dass autoimmune, IFNγ-produzierende zytotoxische T-Lymphozyten direkt für die Zerstörung von Melanozyten bei der Vitiligo beim Menschen verantwortlich sind. Die Rekrutierung zyto-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes zoster
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Akne an der Applikationsstelle

toxischer Lymphozyten in die Hautläsionen wird durch IFNγ-abhängige Chemokine wie CXCL10 vermittelt. Die nachgeschaltete Signalgebung von IFNγ ist JAK1/2-abhängig und die Behandlung mit Ruxolitinib senkt die CXCL10-Spiegel bei Vitiligo-Patienten.

Mehrere entzündungsfördernde und pruritogene Zytokine, die an der Pathogenese der atopischen Dermatitis beteiligt sind, wie IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-31 und thymisches stromales Lymphopoietin (TSLP), erfordern die Aktivierung des JAK/STAT-Signalwegs für ihre nachgelagerte biologische Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Vitiligo

Wirksamkeit

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 kontinuierlich 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.

Dauerhaftigkeit des Ansprechens

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 ≥ 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

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.

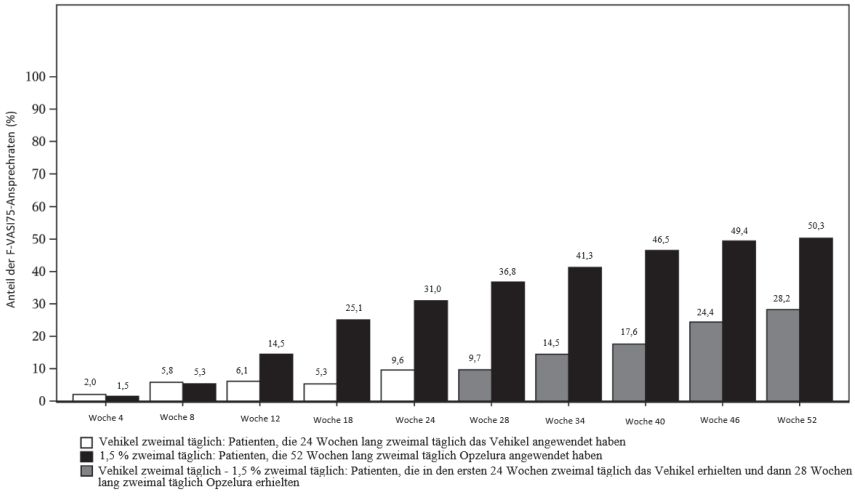
[b] p-Wert < 0,0001

[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



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.

Sicherheit

Die Sicherheit in der Langzeitverlängerungsstudie über bis zu insgesamt 104 Wochen entsprach dem in den Hauptstudien bis zu 52 Wochen berichteten Profil.

Klinische Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib-Creme wurde in einer pivotalen, doppelblinden, randomisierten, vehikelkontrollierten Studie (TRuE-AD4) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis untersucht, die unzureichend auf topische Kortikosteroide und topische Calcineurin-Inhibitoren ansprachen, diese nicht vertrugen oder bei denen eine Kontraindikation vorlag.

An der zulassungsrelevanten, doppelblinden, randomisierten, vehikelkontrollierten Studie (TRuE-AD4) nahmen insgesamt 241 Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit mittelschwerer atopischer Dermatitis teil. Diese war definiert durch einen *Eczema Area and Severity Index (EASI)*-Wert > 7, einen *Investigator's Global Assessment (IGA)*-Wert von 3, einer betroffenen Körperoberfläche *(Body Surface Area; BSA)* von 10 – 20 % (ohne Kopfhaut), einem *Itch Numeric Rating Scale (Itch NRS)*-Wert von ≥ 4 und einem *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*-Wert > 10. Die aufgenommenen Patienten hatten ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf topische Kortikosteroide und topische Calcineurin-Inhibitoren, vertrugen diese nicht oder hatten eine Kontraindikation für deren Anwendung. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 8 Wochen lang zweimal täglich entweder Ruxolitinib-1,5 %-Creme oder eine Vehikelcreme, gefolgt von einer 16-wöchigen, vehikelkontrollierten, doppelblinden Verlängerungsphase für Patienten mit einem adäquaten Ansprechen (mindestens EASI50 gegenüber dem Ausgangswert) sowie einem offenen Escape-Arm. Während der doppelblinden, vehikelkontrollierten Verlängerungsphase trugen die Patienten das Studienmedikament nur auf aktive Läsionen auf.

Endpunkte

In der Studie TRuE-AD4 waren die koprimären Wirksamkeitsendpunkte der Anteil der Patienten, die ein EASI75-Ansprechen erreichten (definiert als eine Verbesserung des EASI-Wertes um ≥ 75 % gegenüber dem Ausgangswert), und der Anteil der Patienten, die in Woche 8 einen IGA-Behandlungserfolg (IGA-TS; definiert als einen IGA-Wert von 0 [keine Erkrankung] oder 1 [nahezu keine Erkrankung] und eine Verbesserung um ≥ 2 Grade gegenüber dem Ausgangswert) erzielten. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörte der Anteil der Patienten, die in Woche 8, an Tag 7, an Tag 3 und an Tag 2 ITCH4 erreichten (definiert als eine Verbesserung des Itch-NRS-Wertes um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Zu den weiteren klinisch relevanten sekundären Endpunkten gehörten der Anteil der Patienten, die bei jedem Besuch nach Studienbeginn einen IGA-TS, ein EASI75-Ansprechen und ein ITCH4-Ansprechen erreichten, sowie eine Veränderung des DLQI, des *Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)*, des *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)*.

Ausgangsmerkmale

In der Studie TRuE-AD4 betrug das mittlere Alter 39 Jahre, und 7,9 % der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Frauen machten 54 % der Patienten aus, 81 % der Patienten waren weißer Hautfarbe, 5,8 % waren schwarzer Hautfarbe und 10 % waren asiatischer Herkunft. Die Patienten litten vor Studieneintritt seit im Mittel 20 Jahren an atopischer Dermatitis. Zu den kürzlich (innerhalb der vergangenen 12 Monate) erfolgten Vorbehandlungen der atopischen Dermatitis gehörten topische Kortikosteroide (96 %) und topische Calcineurin-Inhibitoren (81 %) sowie systemische Therapien (30 %) und Phototherapie (8,7 %). Der mittlere EASI-Wert betrug 13, der mittlere Itch-NRS-Wert 7,4 und der mittlere prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche 15 %. Der mittlere DLQI-Score betrug 19, der mittlere POEM-Score 20 (wobei kein Patient einen POEM-Wert von 0 – 2 aufwies) und die mittleren PROMIS-8a- und PROMIS-8b-Werte lagen bei 22 bzw. 24. Die Ausgangsmerkmale waren in den Behandlungsgruppen im Allgemeinen ähnlich.

Klinisches Ansprechen

In der Studie TRuE-AD4 war die Ruxolitinib-Creme in Woche 8 hinsichtlich der koprimären Endpunkte EASI75 (Tabelle 3 und Abbildung 2) und IGA-TS (Tabelle 3) sowie aller wichtigen sekundären Endpunkte – ITCH4 in Woche 8 (Tabelle 3 und Abbildung 3), sowie ITCH4 an Tag 7, 3 und 2 – statistisch signifikant der Vehikelcreme überlegen, wobei sich die Behandlungsgruppen mit Ruxolitinib-Creme und Vehikelcreme bereits an Tag 1 voneinander abgrenzten (Abbildung 3).

Der Anteil der Patienten, die ein IGA-TS-Ansprechen erreichten, stieg während des doppelblinden, vehikelkontrollierten Zeitraums gegenüber dem Ausgangswert an (Tabelle 3), wobei sich die Behandlungsgruppen mit Ruxolitinib-Creme und Vehikelcreme in Woche 2 (29 % bzw. 2,5 %) und Woche 4 (49 % bzw. 9,9 %) voneinander abgrenzten.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 2 und Abbildung 3 auf Seite 5

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der Ruxolitinib-Creme, koprimäre und ausgewählte wichtige sekundäre Endpunkte in Woche 8

	TRuE-AD4 (intent-to-treat)	
	Ruxolitinib-Creme	**Vehikel**
	(n = 160)	(n = 81)
EASI75 (%)	70,0	18,5
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	51,4 (40,48, 62,24)[a]	-
IGA-TS (%)	61,3	13,6
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	47,6 (36,98, 58,20)[a]	-
ITCH4 (%)	62,5	19,8
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	42,8 (31,44, 54,21)[a]	-

[a] p-Wert < 0,0001

Abbildung 2: Anteil der Patienten, die bei jedem Besuch während des vehikelkontrollierten Zeitraums in der Studie TRuE-AD4 (Intent-to-treat) EASI75 erreichten

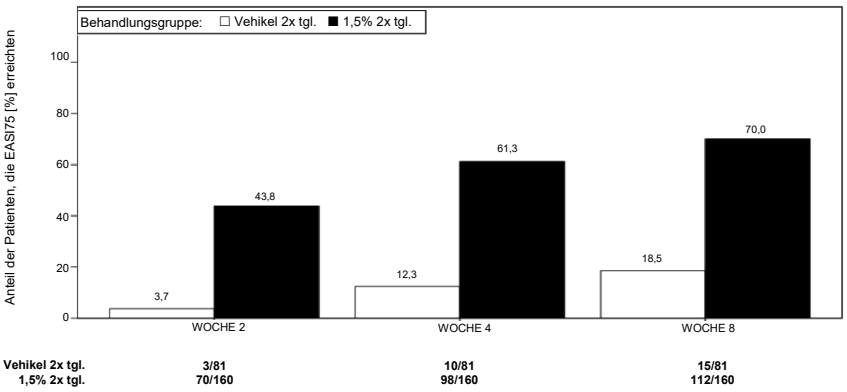
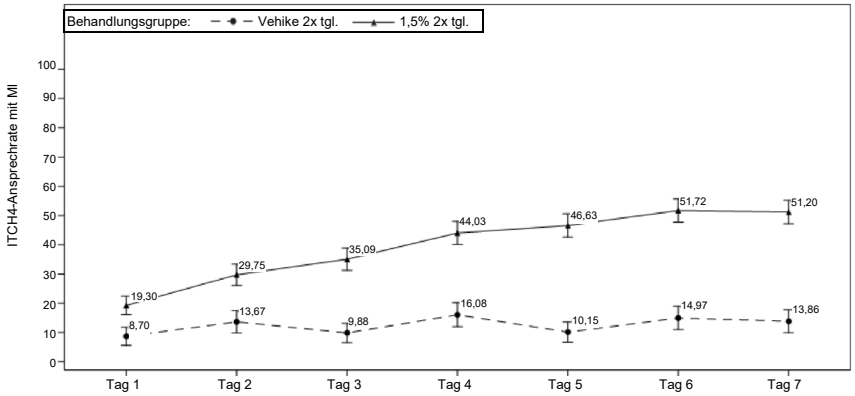


Abbildung 3: Liniendiagramm der ITCH4-Ansprechrate von Tag 1 bis Tag 7 – TRuE-AD4 (Intent-to-treat-Population)



p-Wert < 0,0001 an Tag 7 und Tag 3; p-Wert = 0,0072 an Tag 2.
Nominaler p-Wert = 0,0374 an Tag 1, nominaler p-Wert < 0,0001 an den Tagen 4, 5 und 6.

Dauerhaftigkeit des Ansprechens

Während der doppelblinden, vehikelkontrollierten Verlängerungsphase von Woche 8 bis Woche 24, in der die Patienten das Studienmedikament nur auf aktive Läsionen auftrugen, blieb der Anteil der Patienten in der Gruppe mit Ruxolitinib-Creme, die ein EASI75-, IGA-TS- und ITCH4-Ansprechen erreichten, höher als in Woche 8.

Lebensqualität/patientenberichtete Ergebnisse

In der Studie TRuE-AD4 zeigten Patienten, die mit Ruxolitinib-Creme behandelt wurden, in Woche 8 klinisch bedeutsame Verbesserungen bei den von den Patienten berichteten Symptomen und den Auswirkungen der atopischen Dermatitis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI und des POEM, sowie auf den Schlaf, gemessen anhand der PROMIS schlafbezogenen Beeinträchtigungen (8a) und der Schlafstörungen (8b).

In Woche 8 waren die DLQI-Werte (Mittelwert [Standardabweichung]) gegenüber dem Ausgangswert in den Behandlungsgruppen mit 1,5 % Ruxolitinib-Creme und Vehikelcreme, die zweimal täglich angewendet wurden, um 15 (6,4) bzw. 8,4 (7,7) gesunken. Der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des DLQI-Wertes um 4 Punkte erreichten, betrug 97 % in der Behandlungsgruppe mit 1,5 % Ruxolitinib-Creme und 78 % in der Behandlungsgruppe mit Vehikelcreme.

In Woche 8 waren die POEM-Werte (Mittelwert [Standardabweichung]) gegenüber dem Ausgangswert in der Behandlungsgruppe mit 1,5 % Ruxolitinib-Creme um 15 (8,1) und in der Behandlungsgruppe mit Vehikelcreme um 6,4 (7,5) gesunken. Der Anteil der Patienten, die einen POEM-Wert von 0 bis 2 erreichten, stieg in der Behandlungsgruppe mit 1,5 % Ruxolitinib-Creme auf 40 % und in der Gruppe mit der Vehikelcreme auf 8,6 %.

In Woche 8 zeigten die PROMIS (8a)-Werte für schlafbezogene Beeinträchtigungen und die PROMIS (8b)-Werte für Schlafstörungen in der Gruppe mit der 1,5 % Ruxolitinib-Creme numerisch größere Verbesserungen im Vergleich zur Gruppe mit der Vehikelcreme.

Kinder und Jugendliche

Vitiligo

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.

Atopische Dermatitis

Insgesamt 130 Jugendliche (12 bis < 18 Jahre; n = 87 Ruxolitinib-1,5-%-Creme; n = 43 Vehikel) mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis wurden in eine gepoolte Analyse von zwei Phase-3-Studien (TRuE-AD1 und TRuE-AD2) einbezogen. 1,5 % Ruxolitinib-Creme wies in Woche 8 eine höhere Ansprechrate als das Vehikel auf, sowohl im Hinblick auf den primären Endpunkt EASI75 (61 % gegenüber 35 %) als auch im Hinblick auf die wichtigsten sekundären Endpunkte IGA-TS (51 % gegenüber 14 %) und ITCH4 (52 % gegenüber 17 %) (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit von 1,5 % Ruxolitinib-Creme der zwei pädiatrischen Phase-1-Studien (INCB 18424-102 [39 Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit leichter bis schwerer atopischer Dermatitis] und INCB 18424-103 [21 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit leichter bis schwerer atopischer Dermatitis]) entsprach dem in der Phase-3-Studie TRuE-AD4 bei Erwachsenen mit mittelschwerer atopischer Dermatitis berichteten Profil.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vitiligo

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 ± Standardabweichung betroffenen Körperoberfläche von 7,31 ± 2,02 % (Bereich 3,2 % bis 10,0 %) untersucht. Die Patienten trugen 24 Wochen lang zweimal täglich ca. 1,58 mg/cm^2 Ruxolitinib-Creme auf dieselben Hautstellen auf (der Dosisbereich lag zwischen ca. 0,18 g und 8,4 g Ruxolitinib-Creme pro Anwendung).

Die mittlere ± Standardabweichung (Median; geometrisches Mittel) Steady-State-Tal-Plasmakonzentration betrug 56,9 ± 62,6 nM (35,8 nM; 27,4 nM) mit einer projizierten $AUC_{0-12\,h}$ von 683 ± 751 h*nM, was etwa 25 % der beobachteten mittleren $AUC_{0-12\,h}$ im Steady-State (2716 h*nM) nach zweimal täglicher oraler Gabe von 15 mg bei gesunden Teilnehmern entspricht. Die mittlere (geometrisches Mittel) topische Bioverfügbarkeit von Ruxolitinib-Creme bei Vitiligo-Patienten in den gepoolten Daten der beiden Phase-3-Studien betrug 9,72 % (5,78 %).

Atopische Dermatitis

Die Pharmakokinetik der Ruxolitinib-Creme wurde bei 114 Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis im Alter von 18 Jahren und älter mit einer mittleren Körperoberflächenbeteiligung ± Standardabweichung von 15,2 ± 2,99 % (Bereich 10,0 % bis 20 %) untersucht. Die Patienten trugen 8 Wochen lang zweimal täglich etwa 3,97 g Ruxolitinib-Creme (die Dosis lag zwischen etwa 0,12 g und 8,5 g Ruxolitinib-Creme pro Anwendung) auf dieselben Hautbereiche auf.

Die mittlere ± Standardabweichung (Median; geometrisches Mittel) Tal-Plasmakonzentration im Steady State betrug 82,3 ± 98,4 nM (49,6 nM; 42,7 nM) mit einer projizierten $AUC_{0-12\,h}$ von 987,6 ± 1181 h*nM, was etwa 36 % der beobachteten mittleren $AUC_{0-12\,h}$ im Steady State (2716 h*nM) nach zweimal täglicher oraler Verabreichung von 15 mg bei gesunden Teilnehmern entspricht. Die mittlere (geometrisches Mittel) topische Bioverfügbarkeit von Ruxolitinib-Creme bei Patienten mit atopischer Dermatitis in der Phase-3-Studie betrug 8,87 % (4,97 %).

Verteilung

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

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 ± Standardabweichung (Median; geometrisches Mittel) scheinbare terminale Halbwertszeit von Ruxolitinib nach topischer Anwendung von Opzelura wurde bei 9 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit einer Beteiligung von ≥ 25 % der Körperoberfläche mit atopischer Dermatitis geschätzt und beträgt etwa 116 ± 251 (16,4; 32,5) 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.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Daten aus zwei Phase-1-Studien, die bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis im Alter von 2 bis < 18 Jahren durchgeführt wurden (INCB 18424-102 und INCB 18424-103), waren im Einklang mit Studien, die an Erwachsenen durchgeführt wurden.

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 dermaler 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, sowie bei etwa dem 3,5- bzw. 136-Fachen bei männlichen und weiblichen Ratten sowie beim 7-Fachen bei Hunden im Vergleich zur systemischen Exposition, die bei Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis beobachtet wurde, die zweimal täglich die 1,5 % 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 mindestens dem 546-Fachen bzw. 362-Fachen, bezogen auf die systemische Exposition, die bei Patienten mit Vitiligo oder mittelschwerer atopischer Dermatitis beobachtet wurde, die zweimal täglich 1,5 % 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, beim 5,7-Fachen bei männlichen bzw. beim 15-Fachen bei weiblichen Mäusen im Vergleich zur systemischen Exposition, die bei Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis beobachtet wurde, die zweimal täglich 1,5 % 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, und bei etwa dem 2-Fachen, bezogen auf die systemische Exposition, die bei Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis beobachtet wurde, die zweimal täglich 1,5 % 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 % 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 an Tag 7 nach der Geburt behandelt wurden, etwa das 20-Fache der Exposition von erwachsenen Patienten mit Vitiligo und das 14-Fache der Exposition von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, während ein vermindertes Knochenwachstum und Frakturen bei Expositionen auftraten, die dem 22- bzw. 150-Fachen der Exposition von erwachsenen Patienten mit Vitiligo und dem 14- bzw. 90-Fachen der von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis 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, und beim 16-Fachen, die bei Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis beobachtet wurde, die zweimal täglich die 1,5 % 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 Vaselin) (E 321)
Cetylalkohol (Ph. Eur.)
Dimeticon (E 900)
Natriumedetat (Ph. Eur.) (E 385)
Glycerolstearate SE
Macrogol
Mittelkettige Triglyceride
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Dünnflüssiges Paraffin (E 905)
weißes Vaselin (E 905)
Phenoxyethanol (Ph. Eur.)
Phosphorsäure (E 338)
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 (100 g Tube) oder Polyethylen hoher Dichte (5 g Tube).

Tuben mit 5 g und 100 g. Eine Tube pro Karton.

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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1726/001
EU/1/23/1726/002
EU/1/23/1726/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt