

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orzelura 15 mg/g крем

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам от крема съдържа 15 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като фосфат).

Помощни вещества с известно действие

Пропиленгликол (E1520), 150 mg/g крем

Цетилов алкохол, 30 mg/g крем

Стеарилов алкохол, 17,5 mg/g крем

Метилпарахиidroксибензоат (E218), 1 mg/g крем

Пропилпарахиidroксибензоат, 0,5 mg/g крем

Бутил хидрокситолуен (като антиоксидант в парафин, бял мек) (E321)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем

Бял до почти бял крем.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Orzelura е показан за лечение на несегментирано витилиго със засягане на лицето при възрастни и юноши на 12 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Orzelura трябва да се назначава и да се наблюдава от лекари с опит в диагностиката и лечението на несегментно витилиго.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е тънък слой крем, който се нанася два пъти дневно върху депигментираните кожни участъци до максимум 10% от телесната повърхност (body surface area, BSA), като между две нанасяния на крем руксолитиниб трябва да минат минимум 8 часа. 10% от BSA представлява площ, голяма колкото 10 пъти дланта на ръка с 5 пръста.

Не трябва да се използват повече от две туби по 100 грама месечно.

За задоволителна репигментация може да е необходимо лечението да продължи повече от 24 седмици. Ако в седмица 52 репигментацията в третираните зони е по-малко от 25%, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Не е необходимо да се обмисля терапия с намаляване на дозата.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания с руксолитиниб крем при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това, поради ограничената системна експозиция, не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с руксолитиниб крем при пациенти с бъбречно увреждане. Въпреки това, поради ограничената системна експозиция, не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Като предпазна мярка руксолитиниб крем не трябва да се използва от пациенти с бъбречно заболяване в последен стадий поради липса на данни за безопасността.

Старческа възраст

Ограничен брой пациенти на възраст на и над 65 години са включени в клиничните проучвания с Orzeluga при витилиго, за да се определи дали те реагират различно от по-младите пациенти (вж. точка 5.1). Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години.

Педиатрична популация

При юноши (12-17 години) дозировката е същата като при възрастни.

Безопасността и ефикасността на руксолитиниб крем при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Кремът е за прилагане върху кожата.

Избягвайте да миете третираната кожа поне 2 часа след нанасянето на руксолитиниб крем.

Кремът не трябва да се нанася върху устните, за да се избегне поглъщането му.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да мият ръцете си след нанасяне на крема, освен ако не третират именно ръцете си. Ако някой друг нанася крема на пациента, той трябва да измие ръцете си след нанасянето.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кремът не е предназначен за офталмологична, перорална или интравагинална употреба (вж. точка 4.2). При случайно попадане в очите или върху лигавиците кремът трябва да се избърше старателно и/или да се изплакне с вода.

Дългосрочна безопасност

Профилът на безопасност при продължителна употреба на руксолитиниб крем при витилиго не е известен. Руксолитиниб крем трябва да се използва върху най-малкия участък на кожата, налагащ лечение, и не трябва да се превишават препоръките относно дозировката (точка 4.2).

Немеланомен рак на кожата

При пациенти, лекувани с руксолитиниб за локално приложение, се съобщава за немеланомен рак на кожата (НМРК), предимно базалноклетъчни карциноми. Повечето от тези пациенти са с рискови фактори, като например предшестваща фототерапия или предшестващ НМРК. Не е установена причинно-следствена връзка с руксолитиниб за локално приложение. Периодичните прегледи на кожата са препоръчителни за всички пациенти особено тези с рискови фактори за рак на кожата.

Помощни вещества с известно действие

Пропиленгликол

Този лекарствен продукт съдържа 150 mg пропиленгликол (E1520) във всеки грам крем, който може да предизвика дразнене на кожата.

Цетилов алкохол и стеарилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа цетилов и стеарилов алкохол, които могат да предизвикат локални кожни реакции (напр. контактен дерматит).

Парахидроксибензоати

Този лекарствен продукт съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат, които могат да предизвикат алергични реакции (евентуално от забавен тип).

Бутил хидрокситолуен

Този лекарствен продукт съдържа бутил хидрокситолуен (E321), който може да предизвика локални кожни реакции (напр. контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с локално прилаган руксолитиниб.

Потенциалът за взаимодействия с руксолитиниб се счита за нисък поради ограничената системна експозиция след локално приложение.

Въз основа на *in vitro* данни руксолитиниб се изчиства предимно чрез метаболизма на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Потенциалът за взаимодействие е оценен за руксолитиниб за перорално приложение в рамките на специализирани клинични фармакологични проучвания, които включват едновременно прилагане на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 или на силен индуктор. Плазмената AUC почти се удвоява при едновременно приложение на мощен инхибитор на CYP3A4, докато при едновременно приложение на умерен инхибитор на CYP3A4 се наблюдава само умерено увеличение.

Употребата на руксолитиниб крем в комбинация с други лекарствени продукти за локално приложение, използвани за лечение на витилиго, не е оценена и не се препоръчва едновременното им прилагане върху едни и същи кожни участъци.

Други лекарствени продукти за локално приложение, използвани за лечение на други състояния, върху същите кожни участъци трябва да се прилагат минимум 2 часа след нанасянето на руксолитиниб крем. Това се отнася и за използването на слънцезащитни продукти или омекотители.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 4 седмици след прекратяване на лечението.

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на руксолитиниб при бременни жени. Липсват данни за системната абсорбция на руксолитиниб за локално приложение по време на бременност. Възможно е да са налице и индивидуални фактори (напр. увредена кожна бариера, прекомерна употреба), които допринасят за повишена системна експозиция. Проучванията при животни показват, че руксолитиниб е ембриотоксичен и фетотоксичен след перорално приложение. Не е наблюдавана тератогенност при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Opzelura е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Липсват данни за наличието на руксолитиниб в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху образуването на кърма след локално прилагане на Opzelura. След перорално приложение на руксолитиниб при кърмещи плъхове руксолитиниб и/или неговите метаболити присъстват в млякото с концентрация 13 пъти по-висока от плазмената концентрация при майката. При проучвания върху млади плъхове пероралното приложение на руксолитиниб води до ефекти върху параметрите за растежа и костите (вж. точка 5.3). Opzelura е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3) и лечението трябва да се прекрати около 4 седмици преди началото на кърменето.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на руксолитиниб върху фертилитета при хора. При проучвания върху животни не е наблюдаван ефект на перорално приеман руксолитиниб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Руксолитиниб крем не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е акне на мястото на приложение (5,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Акне на мястото на приложение

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозиране след прилагане върху кожата е малко вероятно. Ако е нанесено твърде голямо количество крем, излишъкът може да се избърше.

При случайно попадане върху очите, лигавицата на устната кухина или интравагинална експозиция кремът трябва старателно да се избърше и/или да се изплакне с вода (вж. точки 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични препарати, средства за лечение на дерматит, с изключение на кортикостероиди, АТС код: D11AH09

Механизъм на действие

Руксолитиниб е инхибитор на Янус киназа (JAK) със селективност към изоформите JAK1 и JAK2. Вътреклетъчната JAK сигнализация включва ангажиране на STAT (преносители на сигнала и активатори на транскрипцията) към цитокиновите рецептори и последваща модулация на генната експресия. Смята се, че автоимунните цитотоксични Т лимфоцити, произвеждащи IFN γ , са пряко отговорни за разрушаването на меланоцитите при витилиго при хората. Ангажирането на цитотоксични лимфоцити в увредената кожа се осъществява чрез зависими от IFN γ хемокини, като например CXCL10. Сигнализацията на IFN γ надолу по веригата зависи от JAK1/2 и лечението с руксолитиниб намалява нивата на CXCL10 при пациенти с витилиго.

Клинична ефикасност и безопасност

В две двойнослепи, рандомизирани, вехикулум контролирани проучвания с идентичен дизайн (TRuE- 1 и TRuE-V2) са включени общо 674 пациенти с витилиго на лицето и обща площ на витилиго по тялото (лицева и нелицева), която не надвишава 10% от BSA, с разпространение на заболяването в началото на проучването върху 3,2% до 10,1% от телесната повърхност, на възраст на и над 12 години (10,7% от пациентите са на възраст 12 – 17 години и 6,7% са на възраст на и над 65 години). Жените са 53,1% от пациентите, 81,9% от пациентите са бели, 4,7% са чернокожи, а 4,2% са азиатци. По-голямата част от пациентите са с кожа тип III, IV, V или VI по Фицпатрик (67,5%).

В рамките и на двете проучвания пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 за лечение с руксолитиниб крем или вехикулум два пъти дневно в продължение на 24 седмици, като засегнатата BSA не надвишава 10%, последвани от допълнителни 28 седмици лечение с руксолитиниб крем два пъти дневно за всички пациенти. Първичната крайна точка за

ефикасност е делът на пациентите, които постигат 75% репигментация по индекса за оценка на площта на витилиго на лицето (facial Vitiligo Area Scoring Index, F-VASI75) в седмица 24. Ключовите вторични крайни точки включват дела на пациентите, които постигат 90% репигментация по F-VASI (F-VASI90), 50% подобрение на индекса за оценка на площта на витилиго върху цялото тяло (total body Vitiligo Area Scoring Index, T-VASI50) и оценка по скалата за забележимост на витилиго (Vitiligo Noticeability Scale, VNS) 4 или 5 („много по-малко забележимо“ витилиго или „вече незабележимо“ витилиго).

И при двете проучвания се наблюдава репигментация на третирани лезии на витилиго и предимство на руксолитиниб крем пред крема вехикулум, както се вижда от статистически значимите разлики в степента на повлияване за F-VASI75/90, T-VASI50 и оценка VNS 4 или 5 в седмица 24 (Таблица 2).

Разликата между ефекта от лечението и ефекта от вехикулума се проявява в цифрово изражение още в седмица 12. Продължаваща репигментация, измерена чрез скоростите по VASI и VNS, е наблюдавана до седмица 52 при пациентите, прилагали непрекъснато руксолитиниб крем два пъти дневно от изходно ниво. Делът на пациентите, постигнали F-VASI75 за 52-седмичния период на лечение в сборните данни от проучванията TRuE-V1 и TRuE-V2, е показан на фигура 1.

Подобни повлиявания от лечението в седмица 52 се наблюдават и при преминалите от приложение на вехикулум към приложение на руксолитиниб (фигура 1).

Таблица 2: Процент на пациентите с витилиго, постигнали първичната и ключовите вторични крайни точки в седмица 24 (Intent-to-treat)^a

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Вехикулум	Opzelura	Вехикулум
	(N = 221)	(N = 109)	(N = 222)	(N = 109)
F-VASI75 (%)	29, 8	7, 4	30,9	11,4
Разлика в честотата на отговора (95% ДИ)	22,3 ^б (14,214, 30,471)	-	19,5 ^б (10,537, 28,420)	-
F-VASI90 (%)	15, 3	2,2	16,3	1,3
Разлика в честотата на отговора (95% ДИ)	13,2 ^г (7,497, 18,839)	-	15,0 ^д (9,250, 20,702)	-
T-VASI50 (%)	20,6	5,1	23,9	6,8
Разлика в честотата на отговора (95% ДИ)	15,5 ^г (8,339, 22,592)	-	17,1 ^б (9,538, 24,721)	-
VNS 4 или 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Разлика в честотата на отговора (95% ДИ)	21,2 ^б (14,271, 28,143)	-	15,5 ^г (8,515, 22,561)	-

^a Първичният и ключовите вторични резултати са коригирани с помощта на метода на множествена импутация.

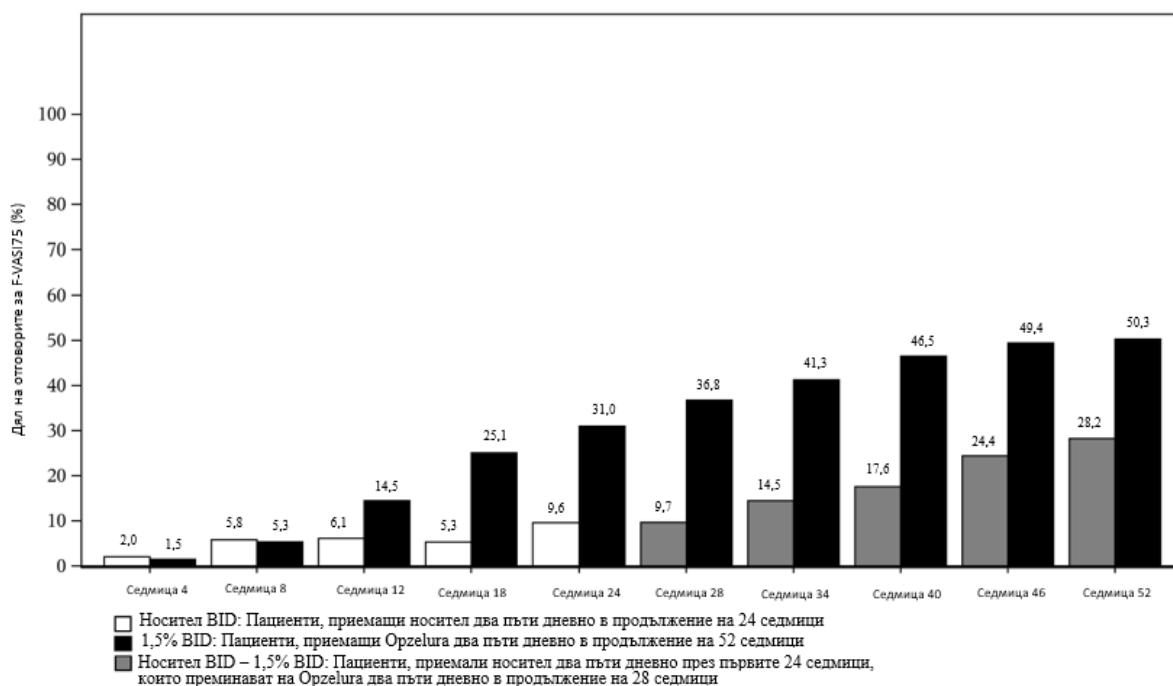
^б р-стойност < 0,0001

^в р-стойност < 0,001

^г р-стойност < 0,005

^д р-стойност < 0,01

Фигура 1: Дял на пациентите, които постигат F-VASI75 през 52-седмичния период на лечение (Intent-to-treat) – сборни данни от проучвания TRuE-V1 и TRuE-V2



В седмица 52 наблюдаваната степен на повлияване за F-VASI90, T-VASI50 и VNS е съответно 30,3%, 51,1% и 36,3% за сборната Intent-to-treat популация.

Педиатрична популация

Общо 72 юноши (12-18 години; n = 55 руксолитиниб крем, n = 17 вехикулум) са включени в основните проучвания. При лечение с руксолитиниб юношите демонстрират еднаква степен на повлияване при първичните и ключовите вторични крайни точки в седмица 24 в сравнение с възрастните на възраст 18 – 65 години.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Orzelsa в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на витилиго (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на руксолитиниб крем е изследвана при 429 участници с витилиго на възраст на и над 12 години (12,6% са на възраст 12 – 17 години) със средно \pm STD засягане на BSA от $7,31 \pm 2,02\%$ (диапазон от 3,2% до 10,0%). Участниците прилагат около $1,58 \text{ mg/cm}^2$ руксолитиниб крем (диапазонът на дозите е приблизително от 0,18 грама до 8,4 грама руксолитиниб крем на приложение) върху едни и същи кожни участъци два пъти дневно в продължение на 24 седмици.

Средната \pm STD най-ниска плазмена концентрация в стационарно състояние е $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$ с прогнозна $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$, което е приблизително 25% от наблюдаваната средна $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ($2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$) в стационарно състояние след перорално приложение на 15 mg два пъти дневно при здрави участници. Средната (средногеометрична) локална бионаличност на руксолитиниб крем при участници с витилиго в сборните данни от двете проучвания фаза 3 е 9,72% (5,78%).

Разпределение

Въз основа на данните от *in vitro* проучване руксолитиниб се свързва с 97% от човешките плазмени протеини, най-вече с албумин.

Биотрансформация

Руксолитиниб се метаболизира от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2C9.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на перорално прилагания руксолитиниб е около 3 часа. Средният привиден терминален полуживот на руксолитиниб след локално приложение на Opzelura е изчислен при 9 възрастни и юноши с atopичен дерматит със засягане на $\geq 25\%$ от BSA и е приблизително 116 часа, което отразява по-скоро бавната скорост на абсорбция на лекарството, отколкото скоростта на елиминиране на лекарството.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Оценената AUC, която е коригирана за фармакологичната активност на руксолитиниб и метаболитите, се увеличава приблизително два пъти при бъбречно заболяване в последен стадий (end stage renal disease, ESRD). Като предпазна мярка Opzelura не трябва да се използва от пациенти с ESRD поради липса на данни относно безопасността.

Чернодробно увреждане

Въпреки че AUC се повишава след перорално приложение на руксолитиниб при пациенти с чернодробно увреждане, няма ясна връзка между тежестта на чернодробното увреждане и повишаването на AUC. Не е необходимо да се предоставят съвети за дозиране при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Руксолитиниб е оценен в рамките на проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност, и канцерогенност след перорално приложение. Проведени са допълнителни проучвания след дермално приложение при свинчета и мишки. Таргетните органи, свързани с фармакологичното действие на руксолитиниб при проучвания при многократно прилагане на перорални дози, включват костен мозък, периферна кръв и лимфоидни тъкани. При кучета са наблюдавани инфекции, обикновено свързани с имunosупресия. Границите (на база несвързана AUC) при не неблагоприятни нива в проучванията за хронична токсичност са около 6 и 200 пъти по-високи при мъжки и женски плъхове и 10 пъти по-високи при кучета спрямо системната експозиция, наблюдавана при пациенти с витилиго, прилагали 1,5% руксолитиниб крем два пъти дневно. При телеметрично проучване върху кучета е отбелязано неблагоприятно намаляване на кръвното налягане и увеличаване на сърдечната честота, а при проучване на респираторната функция при плъхове е отбелязано неблагоприятно намаляване на минутния обем. Границите (на база несвързана C_{max}) при не неблагоприятно ниво в проучванията при кучета и плъхове са приблизително съответно 300 пъти и 100 пъти по-високи спрямо системната експозиция, наблюдавана при пациенти с витилиго, прилагали 1,5% руксолитиниб крем два пъти дневно. При оценката на неврофармакологичните ефекти на руксолитиниб при плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти.

В 3-месечно проучване за кожна токсичност при многократно прилагане на доза е установено намаляване на броя на лимфоцитите при мишки. Границите (на база несвързана AUC) при не неблагоприятни нива са около 10 пъти по-високи при мъжките и 24 пъти по-високи при женските мишки спрямо системната експозиция, наблюдавана при пациенти с витилиго, прилагали 1,5% руксолитиниб крем два пъти дневно. В рамките на 9-месечно проучване на кожна токсичност при свинчета също е отбелязано намаляване на броя на периферните лимфоцити, което не е неблагоприятно. Границите (на база несвързана AUC) при не неблагоприятни нива при свинчета са приблизително 3 пъти по-високи спрямо системната експозиция, наблюдавана при пациенти с витилиго, прилагали 1,5% руксолитиниб крем два пъти дневно. Този ефект не е наблюдаван в рамките на 3-месечно проучване на кожна токсичност при свинчета. Не са наблюдавани данни за системна токсичност при свинчета от породата Гьотинген след локално приложение на 1,5% руксолитиниб крем два пъти дневно за период до 9 месеца.

При проучвания върху млади плъхове пероралното приложение на руксолитиниб води до ефекти върху параметрите за растежа и костите. Намален костен растеж е наблюдаван при дози ≥ 5 mg/kg/ден, когато лечението е започнало на 7-я постнатален ден (сравнимо с това при човешко новородено) и при ≥ 15 mg/kg/ден, когато лечението е започнало на 14-я или 21-я постнатален ден (сравнимо с това при човешко бебе, 1 – 3 години). Фрактури и ранно прекратяване при плъхове са наблюдавани при дози ≥ 30 mg/kg/ден, когато лечението е започнало на 7-я постнатален ден. На база несвързана AUC експозицията при NOAEL (ниво, при което не се наблюдава неблагоприятен ефект) при млади плъхове, третирани още на 7-я постнатален ден, е приблизително 20 пъти по-висока от тази при възрастни пациенти с витилиго, докато намален растеж на костите и фрактури се наблюдават при експозиции, които са съответно 22 и 150 пъти по-високи от тези при възрастни пациенти с витилиго. Ефектите като цяло са по-тежки при мъжките екземпляри и когато приложението е започнало по-рано през постнаталния период. С изключение на костното развитие ефектите на руксолитиниб при млади плъхове са подобни на тези при възрастни плъхове. Младите плъхове са по-чувствителни към токсичността на руксолитиниб в сравнение с възрастните плъхове.

При проучвания за ембриофетално развитие пероралното приложение на руксолитиниб при плъхове и зайци по време на бременност води до намаляване на теглото на плода и увеличаване на загубата след имплантация при дози, свързани с токсичност за майката. Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци. Границите (на база несвързана AUC) при не неблагоприятни нива за токсичност при развитието при плъхове са приблизително 25 пъти по-високи спрямо системната експозиция, наблюдавана при пациенти с витилиго, прилагали 1,5% руксолитиниб крем два пъти дневно. Не са наблюдавани ефекти на перорално прилаган руксолитиниб върху фертилитета при мъжки или женски плъхове. При изследване на пре- и постнаталното развитие се наблюдава леко удължаване на периода на бременност, намаляване на броя на местата за имплантация и на броя на родените малки. При малките се наблюдава намалено средно начално телесно тегло и кратък период на намалено средно наддаване на телесно тегло. При плъхове с лактация руксолитиниб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото в концентрация, която е 13 пъти по-висока от плазмената концентрация при майката. Руксолитиниб не е мутагенен или кластогенен. Руксолитиниб не демонстрира канцерогенен потенциал след локално приложение при мишки или след перорално приложение при плъхове Sprague-Dawley и мишки Tg.rasH2.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бутил хидрокситолуен (като антиоксидант в парафин, бял мек) (E321)

Цетилов алкохол

Диметикон (E900)

Динатриев едетат (E385)

Самоемулгиращ се глицерил стеарат

Макрогол
Средноверижни триглицериди
Метилпарахидроксибензоат (E218)
Парафин (E905), течен светъл
Парафин (E905), бял мек
Феноксиетанол
Полисорбат 20 (E432)
Пропиленгликол (E1520)
Пропилпарахидроксибензоат
Пречистена вода
Стеарилов алкохол
Ксантанова гума (E415)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

21 месеца

След първо отваряне: 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиева туба с вътрешно лаково покритие и полипропиленова капачка за пробиване.

Туба от 100 g. В една картонена кутия има една туба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1726/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opzelura 15 mg/g крем
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g крем съдържа 15 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Бутил хидрокситолуен (E321), цетилов алкохол, диметикон (E900), динатриев едетат (E385), глицерил стеарат, парафин (E905), макрогол, средноверижни триглицериди, метилпарахидроксибензоат (E218), феноксиетанол, полисорбат 20 (E432), пропиленгликол (E1520), пропилпарахидроксибензоат, пречистена вода, стеарилов алкохол и ксантанова гума (E415).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем

1 туба (100 g)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 30 С.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1726/001 1 туба (100 g)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Opzelura

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТУБА (туба с печат или етикет) (100 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opzelura 15 mg/g крем
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g крем съдържа 15 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

E321, цетилов алкохол, E900, E385, глицерил стеарат, E905, макрогол, средноверижни триглицериди, E218, феноксиетанол, E432, E1520, пропилпарахидроксибензоат, пречистена вода, стеарилов алкохол и E415.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем

100 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 30 C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V. (като лого на Incyte)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1726/001 1 туба (100 g)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Opzelura 15 mg/g крем руксолитиниб (ruxolitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opzelura и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Opzelura
3. Как да използвате Opzelura
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opzelura
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opzelura и за какво се използва

Opzelura съдържа активното вещество руксолитиниб. Той принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на Янус киназа.

Opzelura се използва върху кожата за лечение на витилиго със засягане на лицето при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години. Витилиго е автоимунно заболяване, при което имунната система на организма атакува клетките, които произвеждат кожния пигмент меланин. Това причинява загуба на меланин, което води до появата на бледорозови или бели петна по кожата. При витилиго руксолитиниб намалява активността на имунната система срещу клетките, произвеждащи меланин, което дава възможност на кожата да произвежда пигмент и да възвърне нормалния си цвят.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Opzelura

Не използвайте Opzelura

- ако сте алергични към руксолитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Opzelura.

Opzelura не е предназначен за нанасяне върху устните, в очите, устата или вагината. Ако кремът случайно попадне в тези области, старателно избършете и/или изплакнете крема с вода.

Деца под 12 години

Не давайте Opzelura на деца на възраст под 12 години, тъй като не е изследван при тази възрастова група.

Други лекарства и Orzelura

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не се препоръчва използването на Orzelura едновременно с други лекарства върху засегнатата кожа, тъй като ефектите му не са проучени.

След нанасяне на Orzelura изчакайте поне 2 часа, преди да нанесете други лекарства, слънцезащитни продукти или кремове/масла за тяло върху същия кожен участък.

Бременност и кърмене

Orzelura не трябва да се използва от бременни или кърмещи жени, тъй като ефектите му не са изследвани. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 седмици след последното приложение на Orzelura.

Не е известно дали руксолитиниб преминава в кърмата след нанасяне върху кожата. Ефектите на това лекарство при кърмачета са неизвестни, поради което Orzelura не трябва да се използва, ако кърмите или планирате да кърмите. Можете да започнете да кърмите около четири седмици след последното приложение на Orzelura.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Orzelura да окаже влияние върху способността да шофирате и да работите с машини.

Orzelura съдържа пропиленгликол, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, метилпарахидроксибензоат, пропилпарахидроксибензоат и бутил хидрокситолуен.

- Това лекарство съдържа 150 mg пропиленгликол (E1520) във всеки грам крем, който може да причини дразнене на кожата.
- Цетилов алкохол и стеарилов алкохол могат да причинят локални кожни реакции (например контактен дерматит).
- Метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).
- Бутил хидрокситолуен (E321) може да причини локални кожни реакции (например контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

3. Как да използвате Orzelura

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

- Нанасяйте тънък слой от крема два пъти дневно върху засегнатите участъци от кожата си. Изчакайте поне 8 часа между отделните приложения.
- Кремът не трябва да се използва върху повече от 10% (една десета) от тялото Ви. Тази площ се равнява на десет пъти площта на дланта на една ръка с пет пръста.

Начин на приложение

- Това лекарство е предназначено за употреба само върху кожата.
- Не нанасяйте върху други кожни повърхности освен тези, които са посочени от Вашия лекар.
- Измивайте ръцете си след нанасяне на това лекарство, освен ако не лекувате именно ръцете си. Ако някой друг Ви нанесе това лекарство, той трябва да измие ръцете си след нанасянето.
- Избягвайте да миете третираната кожа поне 2 часа след нанасянето на Orzelura.

Продължителност на употреба

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да използвате крема.

Препоръчва се минимална продължителност от 6 месеца, но за задоволителни резултати от лечението може да са необходими повече от 12 месеца.

Не използвайте повече от две туби по 100 грама месечно.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Orzelura

Ако това се случи, избършете излишния крем.

Ако сте пропуснали да използвате Orzelura

Ако забравите да нанесете крема в определеното време, направете това веднага щом си спомните, след което продължете с обичайната схема на дозиране. Ако обаче следващата планирана доза е в рамките на 8 часа, пропуснете пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщени са следните нежелани реакции при Orzelura:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- акне на мястото на приложение

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос, за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orzelura

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху тубата и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

След отваряне на тубата използвайте крема в рамките на 6 месеца, но не и след изтичане на срока на годност.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orzelura

- Активно вещество е руксолитиниб.
Един грам от крема съдържа 15 mg руксолитиниб.
- Други съставки са бутил хидрокситолуен (E321), цетилов алкохол, диметикон (E900), динатриев едетат (E385), глицерил стеарат, парафин (E905), макрогол, средновеижни триглицериди, метилпарахидроксибензоат (E218), феноксиетанол, полисорбат 20 (E432), пропиленгликол (E1520), пропилпарахидроксибензоат, пречистена вода, стеарилов алкохол, ксантанова гума (E415).

Вижте точка 2 „Orzelura съдържа пропиленгликол, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, метилпарахидроксибензоат, пропилпарахидроксибензоат и бутил хидрокситолуен“.

Как изглежда Orzelura и какво съдържа опаковката

Orzelura крем е с бял до почти бял цвят и се доставя в алуминиева туба, съдържаща 100 g крем. В една картонена кутия има една туба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>