

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Opzelura 15 mg/g krém

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě fosfátu).

### Pomocné látky se známým účinkem

Propylenglykol (E1520), 150 mg v jednom gramu krému

Cetylalkohol, 30 mg v jednom gramu krému

Stearylalkohol, 17,5 mg v jednom gramu krému

Methylparaben (E218), 1 mg v jednom gramu krému

Propylparaben, 0,5 mg v jednom gramu krému

Butylhydroxytoluen (jako antioxidant v parafinu, bílý měkký) (E321)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Bílý až lehce nažloutlý krém.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Opzelura je indikován k léčbě nesegmentálního vitiliga s postižením obličeje u dospělých a dospívajících od 12 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Opzelura má být zahájena a má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nesegmentálního vitiliga.

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená dávka je tenká vrstva krému aplikovaná dvakrát denně na depigmentované oblasti pokožky, maximálně na 10 % plochy povrchu těla (BSA), s odstupem minimálně 8 hodin mezi dvěma aplikacemi krému obsahujícího ruxolitinib. Oblast 10 % BSA představuje plochu velkou jako desetinásobek plochy dlaně jedné ruky s 5 prsty.

Nemají se používat více než dvě tuby po 100 gramech za měsíc.

K uspokojivé repigmentaci může být nutná léčba trvající déle než 24 týdnů. Pokud v 52. týdnu dojde k repigmentaci na méně než 25 % ošetřovaných ploch, má být zváženo ukončení léčby.

Léčbu není nutné ukončovat postupně.

### *Zvláštní populace*

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny žádné studie s krémem obsahujícím ruxolitinib. Vzhledem k omezené systémové expozici ale není u pacientů s poruchou funkce jater nutná úprava dávky.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny žádné studie s krémem obsahujícím ruxolitinib. Vzhledem k omezené systémové expozici ale není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Protože nejsou dostupné údaje o bezpečnosti, nemají z preventivních důvodů krém s ruxolitinibem používat pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin.

#### Starší pacienti

Do klinických studií s přípravkem Opzelura k léčbě vitiliga byl zařazen omezený počet pacientů ve věku od 65 let, s cílem zjistit, zda na léčbu reagují jinak než mladší subjekty (viz bod 5.1). U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky.

#### Pediatrická populace

Dávkování u dospívajících (12–17 let) je stejné jako u dospělých.

Bezpečnost a účinnost krému s ruxolitinibem u dětí mladších 12 let dosud nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Krém je určen pouze ke kožnímu podání.

Po aplikaci krému s ruxolitinibem se ošetřená pokožka nemá minimálně 2 hodiny omývat.

Krém se nemá aplikovat na rty, aby nedošlo k jeho požití.

Pacienti mají být poučeni, aby si po aplikaci krému umyli ruce, pokud nejsou krémem ošetřovány právě ruce. Pokud pacientovi aplikuje krém někdo jiný, má si po aplikaci umýt ruce.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Krém není určen k oftalmologickému, perorálnímu ani intravaginálnímu podání (viz bod 4.2). Při náhodném zasažení očí nebo sliznic je krém třeba důkladně setřít a/nebo opláchnout vodou.

#### Dlouhodobá bezpečnost

Bezpečnostní profil dlouhodobého používání krému s ruxolitinibem na vitiligo není znám. Krém s ruxolitinibem se má používat na co nejmenší plochu pokožky a doporučené dávkování se nemá překračovat (viz bod 4.2).

## Nemelanomový kožní karcinom

U pacientů léčených lokálně ruxolitinibem byly hlášeny případy nemelanomových kožních karcinomů (NMSC), převážně bazocelulárních karcinomů. Většina těchto pacientů měla rizikové faktory, např. podstoupila předchozí fototerapii nebo už v minulosti NMSC měla. Příčinná souvislost s lokálně aplikovaným ruxolitinibem se neprokázala. U všech pacientů, zejména u pacientů s rizikovými faktory vzniku rakoviny kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

## Pomocné látky se známým účinkem

### *Propylenglykol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 150 mg propylenglykolu (E1520) v jednom gramu krému, což může způsobovat podráždění kůže.

### *Cetylalkohol a stearylalkohol*

Tento léčivý přípravek obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol, což může způsobovat lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

### *Parahydroxybenzoáty*

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben (E218) a propylparaben, které mohou způsobovat alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

### *Butylhydroxytoluen*

Tento léčivý přípravek obsahuje butylhydroxytoluen (E321), který může způsobovat místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

## **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s lokálně podávaným ruxolitinibem.

Potenciál interakcí s ruxolitinibem je považován za nízký vzhledem k omezené systémové expozici po lokálním podání.

Na základě údajů *in vitro* je ruxolitinib vylučován převážně metabolismem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Potenciál interakcí u perorálně podávaného ruxolitinibu byl hodnocen ve specializovaných klinických farmakologických studiích, v nichž byly souběžně podávány silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 nebo silný induktor. Při souběžném podávání silného inhibitoru CYP3A4 se plocha pod křivkou AUC v plazmě přibližně zdvojnásobí, zatímco při souběžném podávání středně silného inhibitoru CYP3A4 bylo pozorováno pouze mírné zvýšení.

Použití krému s ruxolitinibem v kombinaci s jinými lokálními léčivými přípravky používanými k léčbě vitiliga nebylo hodnoceno a jejich souběžná aplikace na stejná místa na pokožku se nedoporučuje.

Další lokální léčivé přípravky používané k léčbě jiných onemocnění na stejných místech pokožky mají být aplikovány nejdříve 2 hodiny po aplikaci krému s ruxolitinibem. To platí i pro používání opalovacích krémů nebo zvláčňujících látek.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Antikoncepce u žen ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 4 týdny po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

## Těhotenství

Údaje o používání ruxolitinibu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Neexistují žádné údaje o systémové absorpci lokálně aplikovaného ruxolitinibu během těhotenství. Ke zvýšené systémové expozici mohou přispívat i individuální faktory (např. poškozená kožní bariéra nebo nadměrné používání).

Ve studiích na zvířatech se prokázala embryotoxicita a fetotoxicita po perorálním podávání. U potkanů ani králíků nebyla pozorována teratogenita (viz bod 5.3). Přípravek Opzelura je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

## Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti ruxolitinibu v mateřském mléce, o jeho účincích na kojené dítě ani účincích na tvorbu mléka po lokální aplikaci přípravku Opzelura. Po perorálním podání ruxolitinibu kojícím samicím potkanů byly ruxolitininib a/nebo jeho metabolity přítomny v mléce v koncentraci 13krát vyšší, než byla koncentrace v plazmě samičky. Ve studiích na juvenilních potkanech vedlo perorální podávání ruxolitinibu k účinkům na růst a velikost kostí (viz bod 5.3). Přípravek Opzelura je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3) a léčba musí být ukončena přibližně 4 týdny před začátkem kojení.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku ruxolitinibu na fertilitu u lidí. Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný vliv perorálního ruxolitinibu na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Krém s ruxolitininibem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem je akné v místě aplikace (5,8 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence, počínaje největší frekvencí, podle této konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### **Tabulka 1: Nežádoucí účinky**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Časté	Akné v místě aplikace

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků, uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Předávkování po kožním podání je nepravděpodobné. Pokud bylo krému nanášeno příliš mnoho, lze přebytečné množství setřít.

Při náhodném zasažení očí, ústní sliznice nebo intravaginální oblasti je třeba krém důkladně setřít a/nebo opláchnout vodou (viz bod 4.2 a 4.4).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné dermatologické přípravky, látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů, ATC kód: D11AH09

#### Mechanismus účinku

Ruxolitinib je inhibitor Janusovy kinázy (JAK) se selektivitou pro izoformy JAK1 a JAK2. Intracelulární signalizace JAK spočívá v translokaci STAT (přenašečů signálu a aktivátorů transkripce) do receptorů cytokinů a následné modulaci genové exprese. Předpokládá se, že autoimunitní cytotoxické T-lymfocyty produkující IFN $\gamma$  jsou přímo zodpovědné za destrukci melanocytů u lidského vitiliga. Translokace cytotoxických lymfocytů do postižené kůže je zprostředkována chemokiny závislými na IFN $\gamma$ , např. CXCL10. Downstream signalizace IFN $\gamma$  je závislá na JAK1/2 a léčba ruxolitinibem snižuje koncentraci CXCL10 u pacientů s vitiligem.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Do dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, vehikulem kontrolovaných studií s identickým uspořádáním (TRuE-V1 a TRuE-V2) bylo zařazeno celkem 674 pacientů s vitiligem na obličeji a celkovou plochou vitiliga na těle (na obličeji a mimo obličej) do 10 % BSA, s rozsahem onemocnění v době zahájení studie od 3,2 % do 10,1 % BSA, ve věku 12 let a více (10,7 % pacientů bylo ve věku 12 až 17 let a 6,7 % ve věku 65 let a více). Ženy tvořily 53,1 % pacientů, 81,9 % pacientů byli běloši, 4,7 % černoši a 4,2 % Asiaté. Většina pacientů měla Fitzpatrickův fototyp III, IV, V nebo VI (67,5 %).

V obou studiích byli pacienti s postiženou BSA do 10 % randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny s krémem obsahujícím ruxolitinib nebo vehikulum, aplikovaným dvakrát denně po dobu 24 týdnů, po kterých následovalo u všech pacientů dalších 28 týdnů léčby krémem s ruxolitinibem aplikovaným dvakrát denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli 75 % repigmentace podle indexu hodnocení plochy vitiliga na obličeji (F-VASI75). Hlavními sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů, kteří dosáhnou 90 % repigmentace podle indexu F-VASI (F-VASI90), 50 % zlepšení celkového indexu hodnocení plochy vitiliga po celém těle (T-VASI50) a skóre 4 nebo 5 na stupnici nápadnosti vitiliga (VNS) (vitiligo je „mnohem méně nápadné“ nebo „už není nápadné“).

V obou studiích byla pozorována repigmentace léčených vitiligózních lézí a superiorita krému s ruxolitinibem v porovnání s vehikulem, což se projevilo statisticky významnými rozdíly v četnosti odpovědi podle měřítek F-VASI75/90, T-VASI50 a skóre 4 nebo 5 na stupnici VNS ve 24. týdnu (tabulka 2).

Rozdíl v účinku léčby oproti vehikulu se číselně projevuje už ve 12. týdnu. U pacientů, kteří krém s ruxolitinibem aplikovali od počátku léčby nepřetržitě dvakrát denně, byla pozorována pokračující repigmentace podle stupnice VASI a VNS až do 52. týdne. Na obrázku 1 je uveden podíl pacientů, kteří podle souhrnných údajů ze studií TRuE-V1 a TRuE-V2 dosáhli F-VASI75 během 52týdenního období léčby.

Podobná odpověď na léčbu v 52. týdnu je patrná i u pacientů převedených z vehikula na ruxolitinib (obrázek 1).

**Tabulka 2: Procentuální podíl pacientů s vitiligem, kteří dosáhli primárního a hlavních sekundárních cílových parametrů ve 24. týdnu (původní léčebný záměr intent-to-treat)<sup>a</sup>**

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Vehikulum	Opzelura	Vehikulum
	(n = 221)	(n = 109)	(n = 222)	(n = 109)
F-VASI75 (%)	29,8	7,4	30,9	11,4
Rozdíl v četnosti odpovědi (95 % interval spolehlivosti)	22,3 <sup>b</sup> (14,214; 30,471)	-	19,5 <sup>c</sup> (10,537; 28,420)	-
F-VASI90 (%)	15,3	2,2	16,3	1,3
Rozdíl v četnosti odpovědi (95 % interval spolehlivosti)	13,2 <sup>d</sup> (7,497; 18,839)	-	15,0 <sup>e</sup> (9,250; 20,702)	-
T-VASI50 (%)	20,6	5,1	23,9	6,8
Rozdíl v četnosti odpovědi (95 % interval spolehlivosti)	15,5 <sup>d</sup> (8,339; 22,592)	-	17,1 <sup>c</sup> (9,538; 24,721)	-
VNS 4 nebo 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Rozdíl v četnosti odpovědi (95 % interval spolehlivosti)	21,2 <sup>c</sup> (14,271; 28,143)	-	15,5 <sup>d</sup> (8,515; 22,561)	-

<sup>a</sup> Primární a hlavní sekundární výsledky byly korigovány metodou vícenásobné imputace.

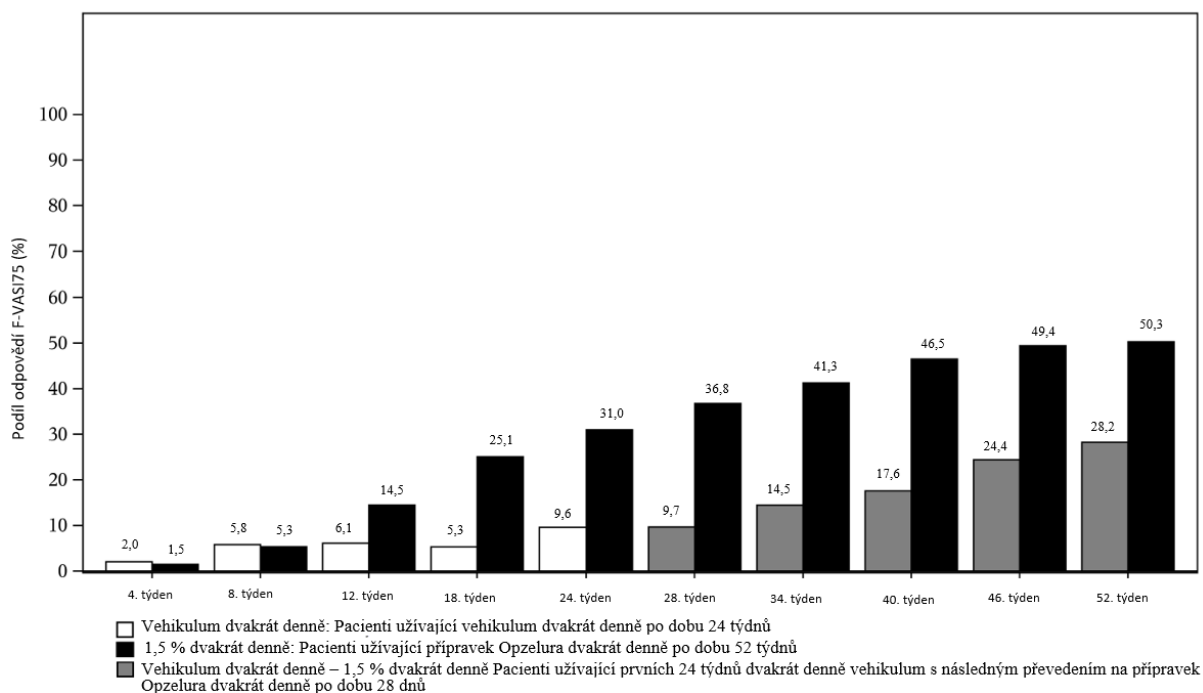
<sup>b</sup> hodnota  $p < 0,0001$

<sup>c</sup> hodnota  $p < 0,001$

<sup>d</sup> hodnota  $p < 0,005$

<sup>e</sup> hodnota  $p < 0,01$

**Obrázek 1: Podíl pacientů, kteří dosáhli F-VASI75 během 52 týdnů léčby (soubor původního léčebného záměru, intent-to-treat) – souhrnné údaje ze studií TRuE-V1 a TRuE-V2**



V 52. týdnu byla pozorovaná četnost odpovědi podle F-VASI90, T-VASI50 a VNS v souhrnném souboru ITT 30,3 %, resp. 51,1 % a 36,3 %.

### Pediatrická populace

Do pivotních studií bylo zařazeno celkem 72 dospívajících (12–18 let; n = 55 krém s ruxolitibem, n = 17 vehikulum). Po 24 týdnech léčby ruxolitibem vykazovali dospívající stejnou četnost odpovědi podle primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů jako dospělí ve věku 18–65 let. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Opzelura u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě vitiliga (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Farmakokinetika krému s ruxolitibem byla zkoumána u 429 subjektů s vitiligem ve věku 12 let a starších (12,6 % bylo ve věku 12–17 let) s ± průměrnou plochou BSA při stabilním stavu onemocnění  $7,31 \pm 2,02$  % (rozmezí 3,2 % až 10,0 %). Pacienti aplikovali přibližně  $1,58 \text{ mg/cm}^2$  krému s ruxolitibem (rozmezí dávek bylo přibližně 0,18 g až 8,4 g krému s ruxolitibem při jedné aplikaci) na stejná místa na pokožce dvakrát denně po dobu 24 týdnů.

Průměrná ± koncentrace v plazmě v ustáleném stavu byla  $56,9 \pm 62,6$  nM s předpokládanou plochou pod křivkou  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$   $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$ , což je přibližně 25 % pozorované průměrné plochy pod křivkou  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  v ustáleném stavu ( $2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$ ) po perorálním podání 15 mg dvakrát denně u zdravých účastníků. Průměrná lokální biologická dostupnost (geometrický průměr) krému s ruxolitibem u účastníků s vitiligem podle souhrnných údajů ze dvou studií fáze 3 byla 9,72 % (5,78 %).



## Distribuce

Na základě studie *in vitro* se ruxolitininib z 97 % váže na proteiny lidské plazmy, většinou na albumin.

## Biotransformace

Ruxolitininib je metabolizován CYP3A4 a v menší míře CYP2C9.

## Eliminace

Průměrný eliminační poločas perorálně podávaného ruxolitininibu je přibližně 3 hodiny. Průměrný zdánlivý terminální poločas ruxolitininibu po lokální aplikaci přípravku Opzelura byl odhadnut u 9 dospělých a dospívajících pacientů s atopickou dermatitidou s postižením  $\geq 25$  % BSA a činí přibližně 116 hodin, což odráží spíše pomalou rychlost absorpce než rychlost eliminace léčiva.

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

Odhadovaná hodnota AUC upravená podle farmakologické aktivity ruxolitininibu a metabolitů se v případě onemocnění ledvin v terminálním stadiu (ESRD) zvyšuje přibližně dvojnásobně. Z preventivních důvodů nemají krém s ruxolitininibem používat pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin, protože nejsou dostupné údaje o bezpečnosti.

### *Porucha funkce jater*

Ačkoli se plocha pod křivkou AUC po perorálním podání ruxolitininibu pacientům s poruchou funkce jater zvětšila, nebyl zjištěn jasný vztah mezi závažností poruchy funkce jater a zvětšením AUC. Doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce jater není nutné.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ruxolitininib byl hodnocen v rámci farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity a karcinogenity po perorálním podání. Další studie byly provedeny po dermálním podání u miniprasat a myši. Cílovými orgány spojovanými s farmakologickým účinkem ruxolitininibu ve studiích s opakovanými perorálními dávkami jsou kostní dřev, periferní krev a lymfatické tkáně. U psů byly zaznamenány infekce, obecně spojované s imunosupresí. Rozdíly (podle nevázané plochy pod křivkou AUC) u nikoli nežádoucích koncentrací ve studiích chronické toxicity byly přibližně 6násobné a 200násobné u samců a samic potkanů a 10násobné u psů ve srovnání se systémovou expozicí pozorovanou u pacientů s vitiligem, kteří si krém s 1,5 % ruxolitininibem aplikovali dvakrát denně. V telemetrické studii se psy byly zaznamenány nežádoucí pokles krevního tlaku a zvýšení tepové frekvence a v respirační studii na potkanech byl pozorován nežádoucí pokles minutového objemu. Rozdíly (podle nevázané  $C_{max}$ ) u nikoli nežádoucích koncentrací ve studiích se psy a s potkany byly přibližně 300násobné, resp. 100násobné ve srovnání se systémovou expozicí pozorovanou u pacientů s vitiligem, kteří si krém s 1,5 % ruxolitininibem aplikovali dvakrát denně. Při hodnocení neurofarmakologických účinků ruxolitininibu u potkanů nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky.

Tříměsíční dermální studie s opakovanou dávkou zjistila snížení počtu lymfocytů u myši. Rozdíly (podle nevázané plochy pod křivkou AUC) u nikoli nežádoucích koncentrací přibližně 10násobné u samců myši a 24násobné u samic myši ve srovnání se systémovou expozicí pozorovanou u pacientů s vitiligem, kteří si krém s 1,5 % ruxolitininibem aplikovali dvakrát denně. V devítiměsíční studii dermální toxicity bylo u miniprasat rovněž zaznamenáno nežádoucí snížení počtu periferních lymfocytů. Rozdíly (podle nevázané plochy pod křivkou AUC) u nikoli nežádoucích koncentrací u miniprasat byly přibližně 3násobné ve srovnání se systémovou expozicí pozorovanou u pacientů s vitiligem, kteří si krém s 1,5 % ruxolitininibem aplikovali dvakrát denně. Tento účinek nebyl pozorován v tříměsíční studii dermální toxicity na miniprasatech. Po lokálním podávání lékové formy krému s 1,5 % ruxolitininibem dvakrát denně po dobu až 9 měsíců nebyly u göttingenských miniprasat pozorovány žádné známky systémové toxicity.

Ve studiích na juvenilních potkanech mělo perorální podávání ruxolitinibu účinky na růst a velikost kostí. Snížený růst kostí byl pozorován při dávkách  $\geq 5$  mg/kg/den, pokud byla léčba zahájena 7. postnatální den (srovnatelné s lidským novorozencem), a při dávkách  $\geq 15$  mg/kg/den, pokud byla léčba zahájena 14. nebo 21. postnatální den (srovnatelné s lidským kojencem, 1–3 roky). Při dávkách  $\geq 30$  mg/kg/den se zahájením léčby 7. postnatální den byly u potkanů pozorovány zlomeniny a předčasné ukončení života. Podle nevázané plochy pod křivkou AUC byla expozice při hodnotě NOAEL (koncentrace bez pozorovaných nežádoucích účinků) u mladých potkanů léčených už 7. postnatální den přibližně 20krát vyšší než u dospělých pacientů s vitiligem, zatímco k omezení růstu kostí a zlomeninám docházelo při expozici, která byla 22krát, resp. 150krát vyšší než u dospělých pacientů s vitiligem. Účinky byly obecně závažnější u samců a také v případě, že podávání bylo zahájeno v ranější části postnatálního období. Kromě vývoje kostí byly účinky ruxolitinibu u mladých potkanů podobné jako u dospělých potkanů. Mladí potkani jsou na toxicitu ruxolitinibu citlivější než dospělí potkani.

Ve studiích embryofetálního vývoje způsobovalo perorální podávání ruxolitinibu potkanům a králíkům během březosti pokles hmotnosti plodu a zvýšení postimplantačních ztrát při dávkách spojovaných s toxicitou pro samici. U potkanů ani u králíků nebyl prokázán teratogenní účinek. Rozdíly (podle nevázané plochy pod křivkou AUC) u nikoli nežádoucích koncentrací pro vývojovou toxicitu u potkanů byly přibližně 25násobné ve srovnání se systémovou expozicí pozorovanou u pacientů s vitiligem, kteří si krém s 1,5 % ruxolitinibem aplikovali dvakrát denně. Nebyly zaznamenány žádné účinky perorálně podávaného ruxolitinibu na fertilitu samců ani samic potkanů. Ve studii prenatalního a postnatálního vývoje byla pozorována mírně prodloužená doba březosti, snížený počet míst implantace a snížený počet porozených mláďat. U mláďat byla pozorována snížená počáteční průměrná tělesná hmotnost a krátké období sníženého průměrného přírůstku tělesné hmotnosti. U kojících samic potkanů se ruxolitinib a/nebo jeho metabolity vylučovaly do mléka v koncentraci 13krát vyšší, než byla koncentrace v plazmě samičky. Ruxolitinib nebyl mutagenní ani klastogenní. Ruxolitinib nevykazoval žádný karcinogenní potenciál po lokálním podání u myši ani po perorálním podání u potkanů kmene Sprague-Dawley a myši Tg.rasH2.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Butylhydroxytoluen (jako antioxidant v bílé vazelině)  
Dimetikon (E900)  
Dinatrium-edetát (E385)  
Emulgující glycerol-monostearát  
Makrogol  
Triacylglyceroly se středním řetězcem  
Methylparaben (E218)  
Lehký tekutý parafin (E905)  
Bílá vazelína (E905)  
Fenoxyethanol  
Polysorbát 20 (E432)  
Propylenglykol /E1520)  
Propylparaben  
Čištěná voda  
Stearylalkohol  
Xanthanová klovatina (E415)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

21 měsíců

Po prvním otevření: 6. měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníková tuba s lakovaným vnitřním povrchem a s polypropylenovým propichovacím víčkem.

Tuba o obsahu 100 g. Jedna tuba v krabičce.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1726/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento přípravek do 6 měsíců po registraci.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance, podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Opzelura 15 mg/g krém  
ruxolitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě fosfátu)

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Butylhydroxytoluen , bílé vazelině, dimetikon (E900), dinatrium-edetát (E385), glycerol-monostearát, lehký tekutý parafin (E905), makrogol, triacylglyceroly se středním řetězcem, methylparaben (E218), fenoxylethanol, polysorbát 20 (E432), propylenglykol (E1520), propylparaben, čištěná voda, stearylalkohol a xanthanová klovatina (E415).

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Krém

1 tuba (100 g)

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1726/001      1 tuba (100 g)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Opzelura

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****TUBA (potištěná tuba nebo štítek) (100 g)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Opzelura 15 mg/g krém  
ruxolitinib

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 g krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ve formě fosfátu)

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Butylhydroxytoluen, bílé vazelíně, E900, E385, glycerol-monostearát, E905, makrogol, triacylglyceroly se středním řetězcem, E218, fenoxxyethanol, E432, E1520, propylparaben, čištěná voda, stearylalkohol a E415.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Krém

100 g

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kožní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (jako logo Incyte)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1726/001 1 tuba (100 g)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Opzelura 15 mg/g krém** ruxolitinib

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Opzelura a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Opzelura používat
3. Jak se přípravek Opzelura používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Opzelura uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Opzelura a k čemu se používá**

Opzelura obsahuje léčivou látku ruxolitinib. Patří do skupiny léků zvaných inhibitory Janusovy kinázy.

Opzelura se používá na kůži k léčbě vitiliga s postižením obličeje u dospělých a dospívajících od 12 let. Vitiligo je autoimunitní onemocnění, při němž imunitní systém napadá buňky, v nichž se tvoří kožní pigment melanin. To způsobuje úbytek melaninu a vede to ke vzniku světle růžových nebo bílých skvrn na kůži. U vitiliga potlačuje ruxolitinib aktivitu imunitního systému proti buňkám tvořícím melanin, což umožňuje kůži vytvářet pigment a získat zpět normální barvu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Opzelura používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Opzelura**

- jestliže jste alergický(á) na ruxolitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Opzelura se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Opzelura není určen k použití na rty, do očí, úst nebo vagíny. Pokud se krém omylem dostane do těchto míst, důkladně ho setřete a/nebo opláchněte vodou.

##### **Děti do 12 let**

Přípravek Opzelura nepoužívejte u dětí mladších 12 let, protože v této věkové skupině nebyl zkoumán.

##### **Další léčivé přípravky a Opzelura**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Nedoporučuje se používat přípravek Opzelura současně s dalšími léky na postiženou kůži, protože to nebylo zkoumáno.

Po nanesení přípravku Opzelura počkejte aspoň 2 hodiny, než na stejné místo na kůži nanesete jiné léky, opalovací krémy nebo tělové krémy/oleje.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Opzelura nesmí užívat těhotné a kojící ženy, protože u nich nebyl zkoumán. Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte během léčby a po dobu 4 týdnů po poslední aplikaci přípravku Opzelura používat účinnou antikoncepci.

Není známo, zda ruxolitinib po nanesení na kůži přechází do mateřského mléka. Účinky tohoto přípravku u kojených dětí nejsou známy, proto přípravek Opzelura nepoužívejte, pokud kojíte nebo plánujete kojít. Kojit můžete začít přibližně čtyři týdny po posledním nanesení přípravku Opzelura.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Opzelura měl vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **Přípravek Opzelura obsahuje propylenglykol, cetylalkohol, stearylalkohol, methylparaben, propylparaben a butylhydroxytoluen**

- Tento přípravek obsahuje 150 mg propylenglykolu (E1520) v jednom gramu krému, což může způsobovat podráždění kůže.
- Cetylalkohol a stearylalkohol mohou způsobovat místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).
- Methylparaben (E218) a propylparaben mohou způsobovat alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).
- Butylhydroxytoluen (E321) může způsobovat místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

## **3. Jak se přípravek Opzelura používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Doporučená dávka**

- Nanášejte dvakrát denně tenkou vrstvu krému na postižená místa na kůži. Mezi jednotlivými dávkami ponechte interval alespoň 8 hodin.
- Krém se nemá nanášet na víc než 10 % (jednu desetinu) povrchu těla. To odpovídá desetinásobku plochy dlaně jedné ruky s pěti prsty.

### **Způsob podání**

- Tento přípravek je určen pouze k použití na kůži.
- Nenanášejte ho nikam jinam na kůži, než kam určí Váš lékař.
- Po nanesení léčivého přípravku si umyjte ruce, pokud přípravek nenanášíte právě na ruce. Pokud Vám léčivý přípravek nanasl někdo jiný, měl by si po nanesení přípravku umýt ruce.
- Po nanesení přípravku Opzelura minimálně 2 hodiny ošetřenou pokožku neomývejte.

### **Délka používání**

O tom, jak dlouho budete krém používat, rozhodne Váš lékař.

Doporučuje se používat přípravek minimálně 6 měsíců, ale aby byla léčba uspokojivá, může být potřebné, aby trvala i déle než 12 měsíců.

Nepoužívejte více než dvě 100gramové tuby měsíčně.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Opzelura, než jste měl(a)**

Pokud k tomu dojde, přebytečný krém setřete.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Opzelura**

Pokud zapomenete krém v plánovaném čase použít, udělejte to, jakmile si na to vzpomenete, a pak pokračujte v obvyklém dávkování. Pokud ale má být další plánovaná dávka podána dříve než za 8 hodin, zapomenutou dávku vynechte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U přípravku Opzelura byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- akné v místě nanesení přípravku

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků, uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Opzelura uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na tubě a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po otevření tuby spotřebujte krém do 6 měsíců, maximálně ale do data použitelnosti.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co obsahuje přípravek Opzelura**

- Léčivou látkou je ruxolitinib.  
Jeden gram krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu.
- Další složky jsou butylhydroxytoluen, bílé vazelíně, dimetikon (E900), dinatrium-edetát (E385), glycerylstearát, Lehký tekutý parafin (E905), makrogol, triacylglyceroly se středním

řetězcem, methylparaben (E218), fenoxylethanol, polysorbát 20 (E432), propylenglykol (E1520), propylparaben, čištěná voda, stearylalkohol a xanthanová klovatina (E415).

Viz bod 2: „Přípravek Opzelura obsahuje propylenglykol, cetylalkohol, stearylalkohol, methylparaben, propylparaben a butylhydroxytoluen“.

**Jak přípravek Opzelura vypadá a co obsahuje toto balení**

Krém Opzelura je bílé až lehce nažloutlé barvy a dodává se v hliníkové tubě o obsahu 100 g krému. Krabíčka obsahuje jednu tubu.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na <http://www.ema.europa.eu>.