

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opzelura 15 mg/g kreem

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm kreemi sisaldab 15 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

### Tedaolevat toimet omavad abiained

Propüleenglükool (E1520), 150 mg ühe grammi kreemi kohta

Tsetüülalkohol, 30 mg ühe grammi kreemi kohta

Stearüülalkohol, 17,5 mg ühe grammi kreemi kohta

Metüülparahüdroksübensoaat (E218) 1 mg ühe grammi kreemi kohta

Propüülparahüdroksübensoaat, 0,5 mg ühe grammi kreemi kohta

Butüleeritud hüdroksütolueen (antioksidandina valges pehmes parafiinis) (E321)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kreem

Valge kuni valkjas kreem.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Opzelura on näidustatud täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele näo haaratusega mittesegmentaalse vitiliigo raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi mittesegmentaalse vitiliigo diagnoosimise ja ravi alal.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Soovitav annus on õhuke kiht kreemi, mis kantakse kaks korda ööpäevas depigmenteerunud nahapiirkondadele kuni 10% kehapindalast. Ruksolitiniibi kreemi manustamiskordade vahele peab jääma vähemalt 8 tundi. 10% kehapindalast võrdub umbes 10 labakäe (peopesa ja viis sõrme) suuruse alaga.

Ühes kuus ei tohi kasutada rohkem kui kaks 100-grammist kreemituubi.

Rahuldava repigmentatsiooni saavutamiseks võib kuluda üle 24 ravinädala. Kui 52. nädalal on ravitud piirkondades alla 25% repigmentatsiooni, võiks kaaluda ravi katkestamist.

Ravi ei ole vaja lõpetada järk-järgult.

## *Erirühmad*

### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ruksolitiniibi kreemiga uuringuid läbi viidud. Piiratud süsteemse kokkupuute tõttu ei ole maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ruksolitiniibi kreemiga uuringuid läbi viidud. Piiratud süsteemse kokkupuute tõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik.

Ettevaatusabinõuna ei tohi lõppjärgus neeruhaigusega patsiendid ruksolitiniibi kreemi kasutada, kuna andmed ohutuse kohta puuduvad.

### Eakad

Opzelura kliinilistesse vitiliigo uuringutesse on kaasatud piiratud arv patsiente vanuses 65 aastat ja üle selle, et teha kindlaks, kas nad reageerivad ravile teisiti kui nooremad (vt lõik 5.1). Patsientidel vanuses 65 aastat või üle selle ei ole annuse kohandamine vajalik.

### Lapsed

Noorukitel (12...17 aastat) on annustamine sama nagu täiskasvanutel.

Ruksolitiniibi kreemi ohutus ja efektiivsus alla 12 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Kreem on ette nähtud ainult kutaaneks kasutamiseks.

Pärast ruksolitiniibi kreemi manustamist tuleb vähemalt 2 tundi hoiduda ravitud nahapiirkonna pesemisest.

Allaneelamise vältimiseks ei tohi kreemi kanda huultele.

Patsientidele tuleb öelda, et pärast kreemi pealekandmist tuleb pesta käsi, v.a juhul, kui ravitav piirkond on kätel. Kui patsiendile kannab kreemi peale keegi teine, siis peab ta pärast kreemi manustamist käsi pesema.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes. Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kreem ei ole ette nähtud oftalmiliseks, suukaudseks ega intravaginaalseks kasutamiseks (vt lõik 4.2). Juhuslikult silma või limaskestale sattunud kreem tuleb põhjalikult maha pühkida ja/või veega loputada.

### Pikaajaline ohutus

Ruksolitiniibi kreemi pikaajalise kasutamise ohutusprofiil vitiliigo korral ei ole teada. Ruksolitiniibi kreemi tuleb kasutada kõige väiksemal vajalikul nahapiirkonnal ning soovitatavaid annuseid (vt lõik 4.2) ei tohi ületada.

## Mittemelanoomne nahavähk

Toopilise ruksolitiniibiga ravitud patsientidel on teatatud mittemelanoomsest nahavähist, peamiselt basaarakulisest kartsinoomist. Suuremal osal neist patsientidest olid riskitegurid, nt varasem fototeraapia või varasem mittemelanoomne nahavähk. Põhjuslikku seost toopilise ruksolitiniibiga ei ole kindlaks tehtud. Kõigi nahavähiriskiga, eriti kõrgeenenud riskifaktoriga patsientide puhul on soovitatav perioodiline nahakontroll.

## Teadaolevat toimet omavad abiained

### *Propüleenglükool*

Üks gramm kreemi sisaldab 150 mg propüleenglükooli (E1520), mis võib põhjustada nahaärritust.

### *Tsetüülalkohol ja steariülalkohol*

See ravim sisaldab tsetüül- ja steariülalkoholi, mis võivad tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti).

### *Parahüdrosübensoaadid*

See ravim sisaldab metüülparahüdrosübensoaati (E218) ja propüülparahüdrosübensoaati, mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

### *Butüleeritud hüdroksütolueen*

See ravim sisaldab butüleeritud hüdroksütolueeni (E321), mis võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Toopilisel manustatava ruksolitiniibi koostoimeid ei ole uuritud.

Ruksolitiniibi koostoimepotentsiaali peetakse väikeseks, kuna pärast toopilist manustamist on süsteemne kokkupuude piiratud.

*In vitro* andmete alusel eritub ruksolitiniib peamiselt tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendatud metabolismi teel. Koostoimepotentsiaali hinnati suukaudse ruksolitiniibiga spetsiaalsetes kliinilistes farmakoloogilistes uuringutes, mis hõlmasid koosmanustamist CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitorite või tugeva indutseerijaga. CYP3A4 tugeva inhibiitori koosmanustamisel plasma AUC ligikaudu kahekordistus, CYP3A4 mõõduka inhibiitori koosmanustamisel ilmnis vaid kerge suurenemine.

Ruksolitiniibi kreemi kasutamist koos teiste vitiliigo raviks kasutatavate toopiliste ravimitega ei ole hinnatud ning koosmanustamine samadesse nahapiirkondadesse ei ole soovitatav.

Teisi toopilisi ravimeid, mida kasutatakse teiste haiguste raviks samas piirkonnas, tuleb peale kanda vähemalt 2 tundi pärast ruksolitiniibi kreemi pealekandmist. See kehtib ka päikesekaitsekreemi ja niisutavate kreemide kohta.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Kontratseptsioon fertiilses eas naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 4 nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

## Rasedus

Ruksolitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Puuduvad andmed toopilise ruksolitiniibi süsteemse imendumise kohta raseduse ajal. Esineda võivad individuaalsed tegurid (nt nahakahjustus, liigne kasutamine), mis soodustavad süsteemse kokkupuute suurenemist. Loomkatsed on näidanud, et ruksolitiniib on suukaudsel manustamisel embrüotoksiline ja fetotoksiline. Rottidel ja küülikutel teratogeensust ei tuvastatud (vt lõik 5.3). Opzelura on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

## Imetamine

Puuduvad andmed ruksolitiniibi esinemise kohta rinnapiimas, toimete kohta imetatavale lapsele või toime kohta piimateketele pärast Opzelura toopilist manustamist. Pärast ruksolitiniibi suukaudset manustamist imetavatele rottidele leiti ruksolitiniibi ja/või selle metaboliite nende piimast 13 korda emaslooma plasmakontsentratsiooni ületavas kontsentratsioonis. Noorrottidega läbi viidud uuringutes mõjutas ruksolitiniibi suukaudne manustamine kasvu ja luude mõõtmeid (vt lõik 5.3). Opzelura on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ning ravi tuleb katkestada umbes 4 nädalat enne imetamise algust.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed ruksolitiniibi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei täheldatud suukaudselt manustatava ruksolitiniibi mõju fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ruksolitiniibi kreem ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedam kõrvaltoime on akne manustamiskohal (5,8%).

#### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on jaotatud sageduse alusel, kõige sagedam esimesena, järgmistesse kategooriatesse: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Kõrvaltoimed**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage	Akne manustamiskohal

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Kutaansel manustamisel on üleannustamine ebatõenäoline. Kui manustatud on liiga palju kreemi, võib liigse kreemi maha pühkida.

Juhusliku oftalmilise, suu limaskestast või intravaginaalse kokkupuute korral tuleb kreem põhjalikult maha pühkida ja/või veega loputada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid, dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a kortikosteroidid, ATC kood: D11AH09

#### Toimemehhanism

Ruksolitiniib on Janus-kinaasi (JAK) isovormide JAK1 ja JAK2 selektiivne inhibiitor. Rakusisene JAK-signalisatsioon hõlmab STAT-ide (signaaliülekanjad ja transkriptsiooniaktivaatorid) kinnitumist tsütokiinide retseptoritele ning seejärel toimuvat geeniekspressiooni modulatsiooni. Inimese vitiliigo korral peetakse melanotsüütide hävimise otseseks põhjustajaks tsütotoksilisi T-lümfotsüütide tootvaid autoimmuunseid IFN $\gamma$ -sid. Tsütotoksiliste lümfotsüütide kaasamist kahjustatud nahka vahendavad IFN $\gamma$ -sõltuvad kemokiinid, näiteks CXCL10. IFN $\gamma$  pärisuunaline signaaliülekanne on JAK1/2-sõltuv ning ravi ruksolitiniibiga vähendab vitiliigoga patsientidel CXCL10 sisaldust.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahte ühesuguse ülesehitusega topeltpimedasse randomiseeritud, vehiikuliga kontrollitud uuringusse (TRuE-V1 ja TRuE-V2) registreeriti kokku 674 patsienti, kellel on näol vitiliigo ning kelle vitiliigost haaratud ala (näol ja mujal) ei ületa 10% kehapindalast; uuringu alguses hõlmas haigus 3,2% kuni 10,1% kehapindalast, patsientide vanus oli 12 ja vanem (10,7% olid 12...17-aastased ning 6,7% 65-aastased või vanemad). Naised moodustasid patsientidest 53,1%, 81,9% patsientidest olid valgenahalised, 4,7% mustanahalised ja 4,2% asiaadid. Enamikul patsientidest oli Fitzpatricku III, IV, V või VI nahatüüp (67,5%).

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 2 : 1 saama ravi kas ruksolitiniibi kreemi või vehiikuliga kaks korda ööpäevas 24 nädalat, ravitavate piirkondade suurus ei ületanud 10% kehapindalast, millele järgnes täiendavalt 28 nädalat ravi ruksolitiniibi kreemiga kaks korda ööpäevas kõigi patsientide puhul. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes saavutavad 24. nädalaks 75% repigmentatsiooni näo vitiliigo pindalaskoori indeksi järgi (*facial Vitiligo Area Scoring Index*, F-VASI75). Peamised teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kes saavutavad F-VASI (F-VASI90) järgi 90% repigmentatsiooni, 50% paranemise kogu keha vitiliigo pindalaskoori indeksi järgi (*total body Vitiligo Area Scoring Index*, T-VASI50) ning vitiliigo märgatavuse skaala (*Vitiligo Noticeability Scale*, VNS) skoori 4 või 5 (vitiliigo „palju vähem märgatav“ või „enam mitte märgatav“).

Mõlemas uuringus tuvastati ravitud vitiliigopaikmete repigmentatsioon ning ruksolitiniibi kreemi paremus võrreldes vehiikuliga, mida näitasid statistiliselt olulised erinevused 24. nädala ravivastuste määras (F-VASI75/90, T-VASI50 ja VNS-i skoori 4 või 5 järgi) (tabel 2).

Ravitoime erinevus vehiikuliga võrreldes avaldub arvuliselt juba 12. nädalal. Patsientidel, kes uuringu algusest peale kaks korda päevas ruksolitiniibi kreemi peale kandsid, täheldati kuni 52. nädalani VASI ja VNS-i skooride järgi pidevat repigmentatsiooni. Joonisel 1 on näidatud nende patsientide osakaal, kes saavutasid 52-nädalase raviperioodi vältel uuringute TRuE-V1 ja TRuE-V2 koondandmete alusel F-VASI75.

Sarnaseid ravivastuseid nähti 52. nädalal neil, kes läksid vehiikulilt üle ruksolitiniibile (joonis 1).

**Tabel 2. Vitiliigoga patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalaks esmase ja teise peamise tulemusnäitaja (ravikavatsuslik populatsioon)<sup>a</sup>**

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Vehiikul	Opzelura	Vehiikul
	(N = 221)	(N = 109)	(N = 222)	(N = 109)
F-VASI75 (%)	29,8	7,4	30,9	11,4
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	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
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	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
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	15,5 <sup>d</sup> (8,339; 22,592)	–	17,1 <sup>c</sup> (9,538; 24,721)	–
VNS 4 või 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	21,2 <sup>c</sup> (14,271; 28,143)	–	15,5 <sup>d</sup> (8,515; 22,561)	–

<sup>a</sup> Esmased ja teised peamised tulemusnäitajad korrigeeriti mitmese imputeerimise meetodiga.

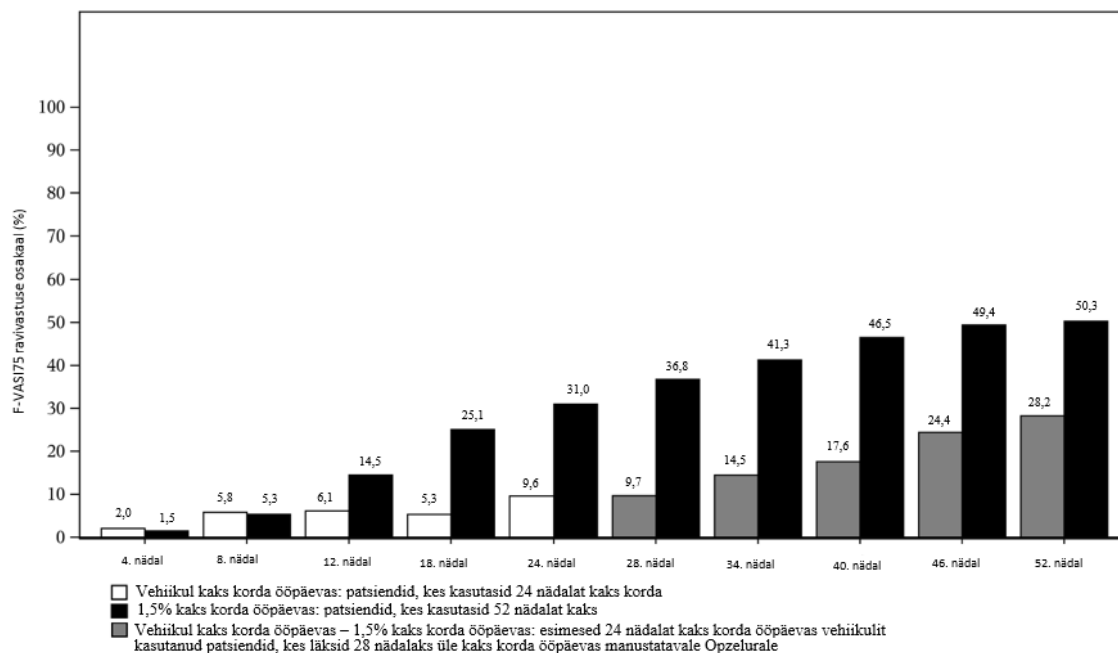
<sup>b</sup> p-väärtus < 0.0001

<sup>c</sup> p-väärtus < 0.001

<sup>d</sup> p-väärtus < 0.005

<sup>e</sup> p-väärtus < 0.01

**Joonis 1. Patsientide osakaal, kes saavutasid 52-nädalase ravi käigus F-VASI75 (ravikavatsuslik populatsioon) – uuringute TRuE-V1 ja TRuE-V2 koondandmed**



52. nädalal oli F-VASI90, T-VASI50 ja VNS-i ravivastuste täheldatud osakaal ravikavatsuslikus koondpopulatsioonis vastavalt 30,3%, 51,1% ja 36,3%.

## Lapsed

Kesksetesse uuringutesse kaasati kokku 72 noorukit (vanus 12...18 aastat, n = 55 ruksolitiniibi kreem, n = 17 vehiikul). Ruksolitiniibiga ravitud noorukitel täheldati 24. nädalal esmase ja teisese peamise tulemusnäitaja osas võrdset ravivastust 18...65-aastaste täiskasvanutega.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Opzeluraga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta vitiliigo ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Ruksolitiniibi kreemi farmakokineetikat uuriti 429 vitiliigoga uuritaval vanuses 12 aastat või üle selle (12,6% olid 12...17-aastased), keskmine  $\pm$  STD kehapiindala haaratus oli  $7,31 \pm 2,02\%$  (vahemik 3,2% kuni 10,0%). Uuritavad kandsid samale nahapiirkonnale 24 nädalat järjest kaks korda ööpäevas keskmiselt  $1,58 \text{ mg/cm}^2$  ruksolitiniibi kreemi (annusevahemik umbes 0,18 g kuni 8,4 g ruksolitiniibi kreemi manustamiskorra kohta).

Keskmine  $\pm$  STD tasakaaluoleku väikseim plasmakontsentratsioon oli  $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$ , projitseeritud  $\text{AUC}_{0-12h}$   $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$ , mis on umbes 25% täheldatud keskmisest  $\text{AUC}_{0-12h}$  väärtusest tasakaaluolekus ( $2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$ ), mis saavutati tervetel uuritavatel pärast 15 mg suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas. Ruksolitiniibi kreemi keskmine (geomeetiline keskmine) toopiline biosaadavus oli kahe III faasi uuringu vitiliigoga osalejate koondandmete põhjal 9,72% (5,78%).

### Jaotumine

*In vitro* uuringu andmetel seondub ruksolitiniib 97% ulatuses inimese plasmavalkude, peamiselt albumiiniga.



## Biotransformatsioon

Ruksolitiniib metaboliseerub CYP3A4 vahendusel ja vähemal määral CYP2C9 vahendusel.

## Eritumine

Suukaudselt manustatud ruksolitiniibi eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 3 tundi. Pärast Opzelura toopilist manustamist oli ruksolitiniibi keskmine näiv terminaalne poolväärtusaeg üheksal täiskasvanul ja noorukil, kellel hinnanguliselt oli kehapindalast  $\geq 25\%$  haaratud atoopilisest dermaatidist, umbes 116 tundi, mis näitab pigem ravimi aeglast imendumiskiirust, mitte eritumiskiirust.

## Erirühmad

### *Neerukahjustus*

Hinnanguline AUC, mis on kohandatud vastavalt ruksolitiniibi pluss metaboliitide farmakoloogilisele aktiivsusele, suureneb lõppjärgus neeruhaiguse korral umbes kaks korda. Ettevaatusabinõuna ei tohi lõppjärgus neeruhaigusega patsiendid Opzelurat kasutada, kuna andmed ohutuse kohta puuduvad.

### *Maksakahjustus*

Kuigi pärast ruksolitiniibi suukaudset manustamist maksakahjustusega patsientidele AUC suurenes, ei leitud selget suhet maksakahjustuse raskusastme ja AUC suurenemise vahel. Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ruksolitiniibi on hinnatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse osas ning pärast suukaudset manustamist viidi läbi kartsinogeensuse uuringud. Lisauuringud viidi läbi dermaalse manustamise järel minisigadele ja hiirtele. Ruksolitiniibi suukaudse korduvannuse farmakoloogilise toimega seostatavad sihtorganid hõlmavad luuüdi, perifeerset verd ja lümfoidekude. Koertel täheldati infektsioone, mida üldiselt seostatakse immunosupressiooniga. Kroonilise toksilisuse uuringutes olid ebasoodsaid kõrvaltoimeid mittepõhjustava kontsentratsiooni piirid (seondumata AUC põhised) isas- ja emasrottidel umbes 6- ja 200-kordsed ning koertel 10-kordsed võrreldes süsteemse ekspositsiooniga vitiliigoga patsientidel, kes manustasid kaks korda ööpäevas 1,5% ruksolitiniibi kreemi. Koerte telemeetriauringus täheldati ebasoodsat vererõhu langust koos südame löögisageduse suurenemisega, rottide hingamisteede uuringus täheldati ebasoodsat minutimahu vähenemist. Koerte ja rottide uuringutes olid ebasoodsaid kõrvaltoimeid mitteavaldava kontsentratsiooni piirid (lähtuvalt seondumata  $C_{max}$ -ist) vastavalt umbes 300 ja 100 korda suuremad kui süsteemse ekspositsioon vitiliigoga patsientidel, kes manustasid kaks korda ööpäevas 1,5% ruksolitiniibi kreemi. Ruksolitiniibi neurofarmakoloogiliste toimete hindamisel rottidel kõrvaltoimeid ei täheldatud.

3 kuu dermaalse korduvannuse uuring hiirtel näitas vähenenud lümfotsüütide arvu. Ebasoodsaid kõrvaltoimeid mitteavaldava kontsentratsiooni piirid (seondumata AUC põhised) isashiirtel olid 10-kordsed ja emashiirtel 24-kordsed võrreldes süsteemse ekspositsiooniga vitiliigoga patsientidel, kes manustasid kaks korda ööpäevas 1,5% ruksolitiniibi kreemi. Minisigadega läbi viidud 9-kuulises dermaalse toksilisuse uuringus täheldati ka kahjutut perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemist. Ebasoodsaid kõrvaltoimeid mitteavaldava kontsentratsiooni piirid (seondumata AUC põhised) minisigadel olid umbes 3-kordsed võrreldes süsteemse ekspositsiooniga vitiliigoga patsientidel, kes manustasid kaks korda ööpäevas 1,5% ruksolitiniibi kreemi. Seda toimet ei täheldatud minisigadega läbi viidud 3-kuulises dermaalse toksilisuse uuringutes. Göttingeni minisigadel ei täheldatud pärast kuni 9 kuu pikkust 1,5% ruksolitiniibi kreemi kaks korda ööpäevas manustamist süsteemse toksilisuse märke.

Noorrottidega läbi viidud uuringutes mõjutas ruksolitiniibi suukaudne manustamine kasvu ja luude mõõtmeid. Vähenenud luukasvu täheldati annustega  $\geq 5$  mg/kg ööpäevas, kui ravi algas 7. sünnijärgsel

päeval (võrreldav vastündinud inimesega), ja annustega  $\geq 15$  mg/kg ööpäevas, kui ravi algas 14. või 21. sünnijärgsel päeval (võrreldav väikelapsega vanuses 1...3 aastat). Annustega  $\geq 30$  mg/kg ööpäevas täheldati rottidel luumurde ja varajast surma, kui ravi algas 7. sünnijärgsel päeval. Noorrottidel, keda raviti juba 7. sünnijärgsest päevast, oli täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldavate annustega (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ekspositsioon seundumata AUC põhjal umbes 20 korda suurem kui täiskasvanud vitiliigoga patsientidel, samas kui vähenenud luukasv ja luumurrud esinesid ekspositsioonide korral, mis olid vastavalt 22 ja 150 korda suuremad kui täiskasvanud vitiliigoga patsientidel. Toimed olid enamasti tugevamad isastel ning siis, kui manustamist alustati sünnijärgsel perioodil varem. Kui luude areng välja arvata, siis oli ruksolitiniibi toime noorrottidele sarnane täiskasvanud rottide omaga. Noorrotid on ruksolitiniibi toksilisuse suhtes tundlikumad kui täiskasvanud rotid.

Embrüofetaalsetes arengu-uuringutes kaasnes ruksolitiniibi suukaudse manustamisega rottidele ja küülikutele gestatsiooni ajal annustes, mida seostati toksilisusega emasloomale, väiksem lootemass ning sagedam tiinuse implantatsioonijärgne katkemine. Rottidel ja küülikutel ei leitud tõendeid teratogeensetest toimest. Arengutoksilisi ebasoodsaid kõrvaltoimeid mitteavaldava kontsentratsiooni piirid (seundumata AUC põhised) rottidel olid umbes 25-kordsed võrreldes süsteemse ekspositsiooniga vitiliigoga patsientidel, kes manustasid kaks korda ööpäevas 1,5% ruksolitiniibi kreemi. Suukaudse ruksolitiniibiga ei täheldatud toimet isaste ega emaste rottide sigivusele. Sünnieelse ja -järgse arengu uuringutes täheldati pisut pikemat gestatsiooniperioodi, vähenenud implanteerumiskohtade arvu ja väiksemat sündinud järglaste arvu. Järglastel täheldati väiksemat keskmist algset kehamassi ja lühiajalist keskmise kaaluübe vähenemist. Imetavatel rottidel eritus ruksolitiniibi ja/või selle metaboliite piima 13 korda suuremas kontsentratsioonis kui emaslooma plasmakontsentratsioon. Ruksolitiniib ei olnud mutageenne ega klastogeenne. Pärast toopulist manustamist hiirtele ega suukaudset manustamist Sprague-Dawley rottidele ja Tg.rasH2 hiirtele ei näidanud ruksolitiniib kartsinogeenset potentsiaali.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Butüleeritud hüdroksütolueen (antioksidandina valges pehmes parafiinis) (E321)  
Tsetüülalkohol  
Dimetikoon (E900)  
Dinaatriumedetaat (E385)  
Isemulgeeruv glütserüülstearaat  
Makrogool  
Keskmise ahelaga trigütseriidid  
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)  
Parafiin (E905), kerge vedel  
Parafiin (E905), pehme valge  
Fenoksüetanool  
Polüsorbaat 20 (E432)  
Propüleenglükool (E1520)  
Propüülparahüdroksübensoaat  
Puhastatud vesi  
Stearüülalkohol  
Ksantaankummi (E451)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

21 kuud

Pärast esmast avamist: 6 kuud

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Lakiga kaetud sisepinnaga alumiiniumtuub, mis on suletud perforeeriva polüpropüleenist korgiga.

100 g tuub. Karbis üks tuub.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.)

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opzelura 15 mg/g kreem  
ruksolitiniib

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g kreemi sisaldab 15 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

### 3. ABIAINED

Butüleeritud hüdroksütolueen (E321), tsetüülalkohol, dimetikoon (E900), dinaatriumedetaat (E385), glütserüülstearaat, parafiin (E905), makrogool, keskmise ahelaga trigütseriidid, metüülparahüdroksübensoaat (E218), fenoksüetanool, polüsorbaat 20 (E432), propüleenglükool (E1520), propüülparahüdroksübensoaat, puhastatud vesi, stearüülalkohol ja ksantaankummi (E451).

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kreem

1 tuub (100 g)

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/0/00/000/000      1 tuub (100 g)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Opzelura

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****TUUB (prinditud tuubile või etiketile) (100 g)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Opzelura 15 mg/g kreem  
ruksolitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 g kreemi sisaldab 15 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

**3. ABIAINED**

E321, tsetüülalkohol, E900, E385, glütserüülstearaat, E905, makrogool, keskmise ahelaga trigütseriidid, E218, fenoksüetanol, E432, E1520, propüülparahüdroksübensoaat, puhastatud vesi, stearüülalkohol ja E415.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kreem

100 g

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (Incyte'i logo)

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/0/00/000/000 1 tuub (100 g)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Opzelura 15 mg/g kreem** ruksolitiniib

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Opzelura ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Opzelura kasutamist
3. Kuidas Opzelurat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Opzelurat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Opzelura ja milleks seda kasutatakse**

Opzelura sisaldab toimeainet ruksolitiniibi. See kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse Janus-kinaasi inhibiitoriteks.

Opzelurat kasutatakse täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel nahal näo haaratusega vitiliigo raviks. Vitiliigo on autoimmuunhaigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab nahapigmenti melaniini tootvaid rakke. See põhjustab melaniini kadu ja tekitab nahale kahvatu-roosasid või valgeid laike. Vitiliigo puhul vähendab ruksolitiniib immuunsüsteemi melaniini tootvate rakkude vastast toimet, võimaldades nahal toota pigmenti ja taastada normaalse värvuse.

#### **2. Mida on vaja teada enne Opzelura kasutamist**

##### **Opzelurat ei tohi kasutada**

- kui olete ruksolitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase või imetate.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Opzelura kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Opzelurat ei tohi kasutada huultel, silmades, suus ega tupes. Kui kreem satub juhuslikult neisse piirkondadesse, siis pühkige see põhjalikult maha ja/või loputage kreem veega ära.

##### **Alla 12 aasta vanused lapsed**

Ärge andke Opzelurat alla 12 aasta vanustele lastele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

##### **Muud ravimid ja Opzelura**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Opzelura kasutamine kahjustatud nahapiirkonnas samal ajal teiste ravimitega ei ole soovitatav, sest seda ei ole uuritud.

Pärast Opzelura kasutamist oodake vähemalt 2 tundi, enne kui kannate samasse nahapiirkonda muid ravimeid, päikesekaitsekreemi või kehakreeme/-õlisid.

### **Rasedus ja imetamine**

Opzelurat ei tohi kasutada rasedad ega imetavad naised, sest seda ei ole uuritud. Kui te olete viljakas eas naine, peate ravi ajal ja 4 nädala jooksul pärast Opzelura manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Ei ole teada, kas ruksolitiniib eritub pärast nahale kandmist rinnapiima. Selle ravimi toime imetatavale lapsele on teadmata, seetõttu ei tohi Opzelurat kasutada, kui te imetate või plaanite imetada. Imetamist võib alustada umbes neli nädalat pärast Opzelura viimast pealekandmist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Opzelura ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Opzelura sisaldab propüleenglükooli, tsetüülalkoholi, stearüülalkoholi, metüülparahüdroksübensoaati, propüülparahüdroksübensoaati ja butüüleeritud hüdroksütolueeni**

- Üks gramm kreemi sisaldab 150 mg propüleenglükooli (E1520), mis võib põhjustada nahaärritust.
- Tsetüül- ja stearüülalkohol võivad tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti).
- Metüülparahüdroksübensoaat (E218) ja propüülparahüdroksübensoaat võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).
- Butüüleeritud hüdroksütolueen (E321) võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit) või silmade ja limaskestade ärritust.

## **3. Kuidas Opzelurat kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitatav annus**

- Kandke kaks korda ööpäevas õhuke kreemikiht haaratud nahapiirkondadele. Pealekandmiste vahele peab jääma vähemalt 8 tundi.
- Kreemi ei tohi kasutada suuremal nahapiirkonnal kui 10% (kümnendik) kehapindalast. See kehapindala võrdub umbes kümne labakäe (peopesa ja viis sõrme) suuruse alaga.

### **Manustamisviis**

- See ravim on ette nähtud üksnes nahal kasutamiseks.
- Ärge kandke seda muudele nahapindadele, kui arst on teile öelnud.
- Pärast ravimi pealekandmist peske käed, v.a juhul, kui ravite sellega käsi. Kui teile kannab kreemi peale keegi teine, siis peab ta pärast kreemi manustamist käsi pesema.
- Pärast Opzelura manustamist tuleb vähemalt 2 tundi hoiduda ravitud nahapiirkonna pesemisest.

### **Kasutamise kestus**

Teie arst otsustab, kui kaua te peate kreemi kasutama.

Soovitatav on seda kasutada vähemalt 6 kuud, kuid rahuldava ravitulemuse saavutamine võib võtta ka üle 12 kuu.

Ärge kasutage üle kahe 100-grammise tuubi kuus.

### **Kui te kasutate Opzelurat rohkem, kui ette nähtud**

Sellisel juhul pühkige liigne kreem maha.

### **Kui te unustate Opzelurat kasutada**

Kui te unustate kreemi ettenähtud ajal peale kanda, siis tehke seda niipea, kui see teile meenub, seejärel jätkake tavapärase annustamisskeemiga. Kuid kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud vähem kui 8 tundi, siis jätke vahelejäänud annus ära.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Opzelura kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- akne manustamiskohas

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Opzelurat säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Pärast tuubi avamist kasutage kreem ära 6 kuu jooksul, aga mitte pärast kõlblikkusaja möödumist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Opzelura sisaldab**

- Toimeaine on ruksolitiniib.  
Üks gramm kreemi sisaldab 15 mg ruksolitiniibi.
- Teised koostisosad on butüleeritud hüdroksütolueen (E321), tsetüülalkohol, dimetikoon (E900), dinaatriumedetaat (E385), glütserüülstearaat, parafiin (E905), makrogool, keskmise ahelaga trigütseriidid, metüülparahüdroksübensoaat (E218), fenoksüetanol, polüsorbaat 20 (E432), propüleenglükool (E1520), propüülparahüdroksübensoaat, puhastatud vesi, stearüülalkohol, ksantaankummi (E451).

Vt lõik 2, „Opzelura sisaldab propüleenglükooli, tsetüülalkoholi, stearüülalkoholi, metüülparahüdroksübensoati, propüülparahüdroksübensoati ja butüleeritud hüdroksütolueeni“.

#### **Kuidas Opzelura välja näeb ja pakendi sisu**

Opzelura kreem on valge kuni valkjas kreem ja pakendatud 100 g sisaldavasse alumiiniumtuubi.

Karbis on üks tuub.

**Müügiloa hoidja ja tootja**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.