

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Opzelura 15 mg/g krema

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram kreme sadrži 15 mg ruksolitiniba (u obliku fosfata).

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Propilenglikol (E1520), 150 mg/g kreme

Cetilni alkohol, 30 mg/g kreme

Stearilni alkohol, 17,5 mg/g kreme

Metilparahidroksibenzoat (E218), 1 mg/g kreme

Propilparahidroksibenzoat, 0,5 mg/g kreme

Butilhidroksitoluen (kao antioksidans u bijelom vazelinu) (E321)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema

Bijela do prljavo bijela krema.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Opzelura indiciran je za liječenje nesegmentalnog vitiliga s promjenama na licu u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Opzelura treba započeti i nadzirati ga liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju nesegmentalnog vitiliga.

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Preporučena doza je tanki sloj kreme koji se nanosi dvaput dnevno na područja kože bez pigmenta, do najviše 10% površine tijela (engl. *body surface area*, BSA), s najmanje 8 sati između dvije primjene kreme s ruksolitinibom. 10% BSA predstavlja područje veliko kao 10 površina dlana ruke, uključujući 5 prstiju.

Ne smiju se upotrijebiti više od dvije tube od 100 grama mjesečno.

Zadovoljavajuća repigmentacija može zahtijevati liječenje dulje od 24 tjedna. Ako je repigmentacija na liječenim područjima u 52. tjednu manja od 25%, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Nije potrebno razmatrati prekidanje terapije postupnim smanjivanjem doze.

## *Posebne populacije*

### Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja kreme s ruksolitinihom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. No, zbog ograničene sistemske izloženosti, u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja kreme s ruksolitinihom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. No, zbog ograničene sistemske izloženosti, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. Kao mjera opreza, kremu s ruksolitinihom ne smiju koristiti bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti, zbog nedostatka podataka o sigurnosti.

### Starije osobe

Ograničeni broj bolesnika u dobi od 65 godina i više sudjelovao je u kliničkim ispitivanjima s lijekom Opzelura u liječenju vitiliga kako bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih ispitanika (vidjeti dio 5.1). Nisu potrebne prilagodbe doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

### Pedijatrijska populacija

Za adolescente (12-17 godina) je doziranje isto kao za odrasle osobe.

Sigurnost i djelotvornost kreme s ruksolitinihom u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Krema je predviđena isključivo za primjenu na koži.

Izbjegavajte pranje liječene kože barem 2 sata od primjene kreme s ruksolitinihom.

Kremu se ne smije nanositi na usne kako bi se izbjeglo gutanje.

Bolesnike treba uputiti kako moraju oprati ruke nakon nanošenja kreme, osim ako se liječe upravo ruke. Ako netko drugi nanosi kremu na bolesnika, nakon primjene treba oprati ruke.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Krema nije predviđena za oftalmološku, oralnu ili vaginalnu primjenu (vidjeti dio 4.2). U slučaju slučajnog izlaganja očiju ili membrana sluznice, kremu treba temeljito ukloniti i/ili isprati vodom.

### Sigurnost dugoročne primjene

Sigurnosni profil dugoročne primjene kreme s ruksolitinihom za vitiligo nije poznat. Kremu s ruksolitinihom treba primjenjivati na najmanjoj potrebnoj površini kože, a preporuke za doziranje (dio 4.2) ne smiju se prekoračiti.

## Nemelanomski rak kože

Nemelanomski rakovi kože, prije svega karcinomi bazalnih stanica, prijavljeni su u bolesnika liječenih topikalnim ruksolitinibom. Većina je ovih bolesnika imala faktore rizika, poput prethodne fototerapije ili ranijeg nemelanomskog raka kože. Uzročno-posljedična veza s topikalnim ruksolitinibom nije utvrđena. U svih bolesnika preporučuju se povremeni pregledi kože, osobito u onih s faktorima rizika za rak kože.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

#### *Propilenglikol*

Ovaj lijek sadrži 150 mg propilenglikola (E1520) u jednom gramu kreme, koji mogu nadražiti kožu.

#### *Cetilni alkohol i steartilni alkohol*

Ovaj lijek sadrži cetilni alkohol i steartilni alkohol, koji mogu prouzročiti lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis).

#### *Parahidroksibenzoati*

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat, koji mogu prouzročiti alergijske reakcije (s mogućom odgodom).

#### *Butilhidroksitoluen*

Ovaj lijek sadrži butilhidroksitoluen (E321), koji može prouzročiti lokalne reakcije kože (npr. kontaktni dermatitis) ili iritaciju očiju i membrana sluznice.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s topikalno primijenjenim ruksolitinibom.

Mogućnost interakcija s ruksolitinibom smatra se niskom zbog ograničene sistemske izloženosti nakon topikalne primjene.

Na temelju *in vitro* podataka, ruksolitinib se uglavnom metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Potencijal interakcije oralno primijenjenog ruksolitiniba procijenjen je u namjenskim kliničkim farmakološkim ispitivanjima koja su uključivala istovremenu primjenu jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 ili snažnog induktora. AUC u plazmi približno se udvostručuje pri istodobnoj primjeni snažnog inhibitora CYP3A4, dok je uočeno samo umjereno povećanje pri istodobnoj primjeni umjerenog inhibitora CYP3A4.

Primjena kreme s ruksolitinibom u kombinaciji s drugim topikalnim lijekovima za liječenje vitiliga nije ispitana te se ne preporučuje istodobna primjena na istim područjima kože.

Druge topikalne lijekove koji se primjenjuju za liječenje drugih stanja na istim područjima kože treba nanositi najmanje 2 sata nakon nanošenja kreme s ruksolitinibom. To se odnosi i na primjenu kreme za sunčanje ili emolijensa.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Kontracepcija u žena reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 tjedna nakon prestanka liječenja.

## Trudnoća

Ne postoje ili postoje samo ograničeni podaci o primjeni ruksolitiniba u trudnica. Nema podataka o sistemske apsorpciji topikalnog ruksolitiniba tijekom trudnoće. Individualni čimbenici (npr. oštećena kožna barijera, prekomjerna primjena) također mogu pridonijeti povećanju sistemske izloženosti. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je ruksolitinib embriotoksičan i fetotoksičan nakon oralne primjene. Teratogenost nije uočena u štakora i kunića (vidjeti dio 5.3). Opzelura je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

## Dojenje

Nema podataka o prisutnosti ruksolitiniba u majčinom mlijeku, učincima na dojeno dijete ili učincima na proizvodnju mlijeka nakon topikalne primjene lijeka Opzelura. Nakon oralne primjene ruksolitiniba kod štakora u laktaciji, ruksolitinib i/ili njegovi metaboliti bili su prisutni u mlijeku u koncentracijama 13 puta većim od koncentracija u plazmi majke. U ispitivanjima na mladim štakorima, oralna primjena ruksolitiniba rezultirala je učincima na rast i koštanu masu (vidjeti dio 5.3). Lijek Opzelura je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3), a liječenje treba prekinuti otprilike 4 tjedna prije početka dojenja.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju ruksolitiniba na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu zapaženi učinci oralno primijenjenog ruksolitiniba na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Krema s ruksolitinibom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava je pojava akni na mjestu primjene (5,8%).

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće na prvom mjestu, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Akne na mjestu primjene

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#)**.

## 4.9 Predoziranje

Predožiranje nakon primjene na koži nije vjerojatno. Ako se nanese previše kreme, višak se može obrisati.

U slučaju slučajnog kontakta s očima, oralnom sluznicom ili rodnicom, kremu je potrebno temeljito obrisati i/ili isprati vodom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali dermatološki pripravci, pripravci protiv dermatitisa, osim kortikosteroida, ATK oznaka: D11AH09

#### Mehanizam djelovanja

Ruksolitinib je inhibitor Janus kinaze (JAK) sa selektivnošću za izoforme JAK1 i JAK2. Intracelularna signalizacija JAK uključuje primjenu STAT-a (prijenosnici signala i aktivatori transkripcije) na receptore citokina i naknadnu modulaciju ekspresije gena. Smatra se da su autoimuni citotoksični T-limfociti koji proizvode IFN $\gamma$  izravno odgovorni za uništavanje melanocita u vitiligo kod ljudi. Angažman citotoksičnih limfocita na lezije kože posredovan je kemokinima ovisnim o IFN $\gamma$ , kao što je CXCL10. Nizvodna signalizacija IFN $\gamma$ -a ovisi o JAK1/2 i liječenje ruksolitinibom smanjuje razine CXCL10 u bolesnika s vitiligom.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dva dvostruko slijepa, randomizirana, vehikulumom kontrolirana ispitivanja identičnoga dizajna (TRuE-V1 i TRuE-V2) uključila su ukupno 674 bolesnika koji su imali vitiligo na licu i cijelom području tijela (na licu i ne) na ne više od 10% BSA, s opsegom bolesti na početku u rasponu od 3,2% do 10,1% BSA, u dobi od 12 godina i više (10,7% bolesnika bilo je u dobi od 12 do 17 godina, a 6,7% bilo je u dobi od 65 ili više godina). Žene su činile 53,1% bolesnika, 81,9% bili su bijelci, 4,7% crnci, a 4,2% azijati. Većina bolesnika imala je Fitzpatrick tipove kože III, IV, V ili VI (67,5%).

U oba ispitivanja bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 da primjenjuju kremu s ruksolitinibom ili vehikulum dva puta dnevno tijekom 24 tjedna sa zahvaćenim BSA-om od najviše 10%, a zatim da svi bolesnici tijekom dodatnih 28 tjedana primjenjuju kremu s ruksolitinibom dva puta dnevno. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika koji su postigli 75% repigmentacije u Indeksu za procjenu zahvaćenosti područja vitiligom na licu (engl. *facial Vitiligo Area Scoring Index*, F-VASI75) u 24. tjednu. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su udio bolesnika koji su postigli 90% repigmentacije u F-VASI (F-VASI90), 50% poboljšanja u Indeksu za procjenu zahvaćenosti tijela vitiligom (T-VASI50) i rezultat 4 ili 5 na Ljestvici uočljivosti vitiliga (engl. *vitiligo noticeability scale*, VNS) (vitiligo puno manje primjetan" ili "nije više primjetan").

Repigmentacija liječenih lezija vitiliga i superiornost kreme s ruksolitinibom u odnosu na vehikulum zapažena je u oba ispitivanja, što je dokazano statistički značajnim razlikama u stopama odgovora za F-VASI75/90, T-VASI50 i rezultatu VNS-a od 4 ili 5 u 24. tjednu (Tablica 2).

Razlika između učinka lijeka i vehikuluma pokazuje se numerički već u 12. tjednu. Kontinuirana repigmentacija, prema VASI i VNS rezultatima, zapažena je do 52. tjedna u bolesnika koji su otpočetak kontinuirano dva puta dnevno nanosili kremu s ruksolitinibom. Udio bolesnika koji su ostvarili F-VASI75 tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna prema objedinjenim podacima iz ispitivanja TRuE-V1 i TRuE-V2 prikazan je na slici 1.

Sličan odgovor na liječenje zapažen je u 52. tjednu u bolesnika koji su prešli s vehikuluma na ruksolitinib (slika 1).

**Tablica 2: Postotak bolesnika s vitiligom koji su ostvarili primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u 24. tjednu (*intent-to-treat*, ITT skupina)<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
Razlika stope odgovora (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
Razlika stope odgovora (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
Razlika stope odgovora (95% CI)	15,5 <sup>d</sup> (8,339; 22,592)	-	17,1 <sup>c</sup> (9,538; 24,721)	-
VNS 4 ili 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Razlika stope odgovora (95% CI)	21,2 <sup>c</sup> (14,271; 28,143)	-	15,5 <sup>d</sup> (8,515; 22,561)	-

<sup>a</sup> Primarni i ključni sekundarni ishodi korigirani su metodom višestruke imputacije.

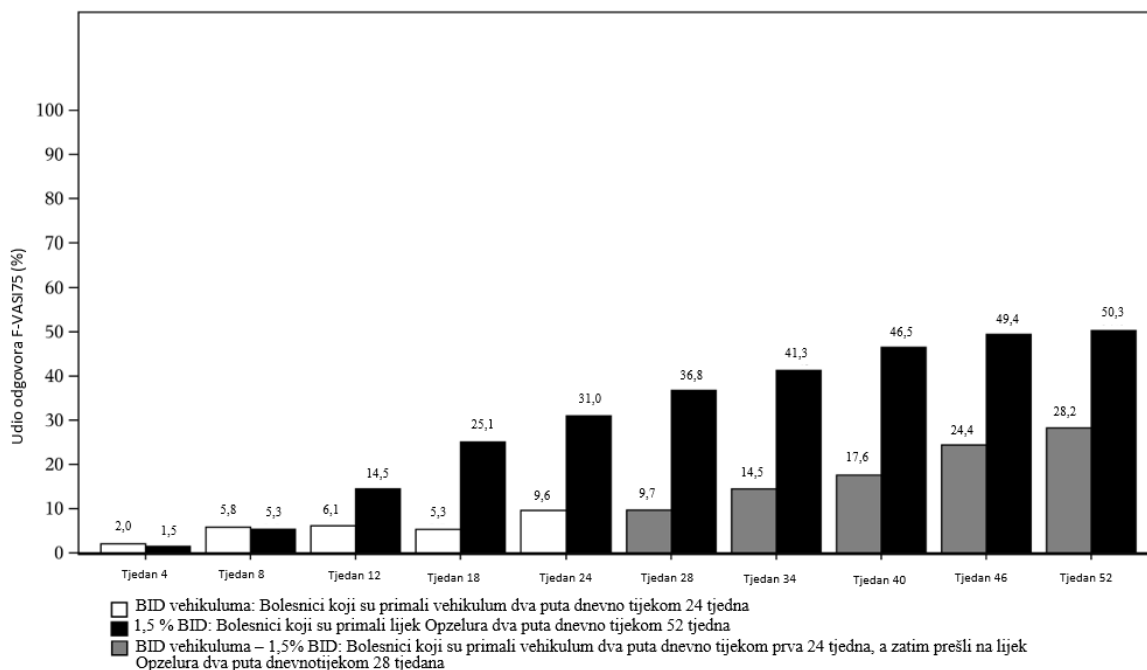
<sup>b</sup> p-vrijednost < 0,0001

<sup>c</sup> p-vrijednost < 0,001

<sup>d</sup> p-vrijednost < 0,005

<sup>e</sup> p-vrijednost < 0,01

**Slika 1: Udio bolesnika koji su ostvarili F-VASI75 tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna (*intent-to-treat* skupina) – objedinjeni podaci iz ispitivanja TRuE-V1 i TRuE-V2**



U 52. tjednu zapažena stopa odgovora za F-VASI90, T-VASI50 i VNS bila je 30,3%, 51,1% odnosno 36,3% za objedinjenu ITT populaciju.

### Pedijatrijska populacija

Ukupno 72 adolescenta (12-18 godina; n = 55 krema s ruksolitinihom, n = 17 vehikulum) bilo je uključeno u ključna ispitivanja. Adolescenti liječeni ruksolitinihom imali su iste stope odgovora za primarne i ključne sekundarne mjere ishoda kao i odrasli u dobi od 18 do 65 godina nakon 24 tjedna. Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Opzelura u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju vitiliga (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Farmakokinetika kreme s ruksolitinihom ispitana je u 429 ispitanika s vitiligom u dobi od 12 i više godina (12,6% ispitanika bilo je u dobi 12-17 godina) sa srednjom vrijednošću  $\pm$  STD BSA od  $7,31 \pm 2,02\%$  (raspon od 3,2% do 10,0%). Ispitanici su nanosili oko  $1,58 \text{ mg/cm}^2$  kreme s ruksolitinihom (raspon doze je bio približno 0,18 grama do 8,4 grama kreme s ruksolitinihom po primjeni) na ista područja kože dva puta dnevno tijekom 24 tjedna.

Srednja vrijednost  $\pm$  STD najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bila je  $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$  s predviđenim  $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$  od  $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$ , što je približno 25% promatrane srednje vrijednosti  $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$  u stanju dinamičke ravnoteže ( $2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$ ) nakon oralne primjene 15 mg dva puta dnevno u zdravih sudionika. Srednja vrijednost (geometrijska srednja vrijednost) topikalne bioraspoloživosti kreme s ruksolitinihom u sudionika s vitiligom u objedinjenim podacima iz dvaju ispitivanja faze 3 bila je 9,72% (5,78%).

### Distribucija

U ispitivanju *in vitro* utvrđeno je da se ruksolitinih 97% veže na proteine ljudske plazme, uglavnom na albumin.

### Biotransformacija

Ruksolitinih se metabolizira putem CYP3A4 i u manjoj mjeri putem CYP2C9.

### Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije oralno primijenjenog ruksolitiniha je približno 3 sata. Srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvremena ruksolitiniha nakon topikalne primjene lijeka Opzelura procijenjena je u 9 odraslih i adolescenata sa zahvaćenošću atopijskim dermatitisom od  $\geq 25\%$  BSA na približno 116 sati, što odražava sporu stopu apsorpcije, a ne brzinu eliminacije lijeka.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Procijenjeni AUC koji se prilagođava za farmakološku aktivnost ruksolitiniha i njegovih metabolita povećava se približno dvostruko u slučaju završnog stadija bubrežne bolesti. Kao mjeru opreza, lijek Opzelura ne smiju primjenjivati bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti zbog nedostatka podataka o sigurnosti.



### Oštećenje funkcije jetre

Iako je AUC bio povećan nakon oralne primjene ruksolitiniba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, nije bilo jasne povezanosti između težine oštećenja funkcije jetre i povećanja AUC-a. Savjetovanje o doziranju za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ruksolitinib je procijenjen u ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, i karcinogenosti nakon oralne primjene. Dodatna ispitivanja provedena su nakon dermalne primjene na patuljastim svinjama i miševima. Ciljni organi povezani s farmakološkim djelovanjem ruksolitiniba u ispitivanjima ponovljenih oralnih doza uključuju koštanu srž, perifernu krv i limfna tkiva. Infekcije obično povezane s imunosupresijom zapažene su u pasa. Granice (na temelju nevezanog AUC-a) pri neštetnim koncentracijama u ispitivanjima kronične toksičnosti bile su približno 6-struko i 200-struko veće u mužjaka odnosno ženki štakora i 10-struko veće u pasa, u odnosu na sistemsku izloženost zapaženu u bolesnika s vitiligom koji su dva puta dnevno nanosili kremu s 1,5% ruksolitiniba. Nepovoljno smanjenje krvnog tlaka otkriveno je zajedno s povećanjem broja otkucaja srca u telemetrijskom ispitivanju na psima, a nepovoljno smanjenje minutnog volumena zapaženo je u respiratornom ispitivanju na štakorima. Granice (na temelju nevezanog  $C_{max}$ ) pri neštetnim koncentracijama u ispitivanjima na psima i štakorima bile su otprilike 300-struko odnosno 100-struko veće u odnosu na sistemsku izloženost zapaženu u bolesnika s vitiligom koji su dva puta dnevno nanosili kremu s 1,5% ruksolitiniba. U procjeni neurofarmakoloških učinaka ruksolitiniba u štakora nisu zapaženi štetni učinci.

3-mjesečno dermalno ispitivanje s ponavljanim dozama otkrilo je smanjeni broj limfocita u miševa. Granice (na temelju nevezanog AUC-a) pri neštetnim koncentracijama bile su približno 10-struko veće u mužjaka miševa i 24-struko veće u ženki miševa u odnosu na sistemsku izloženost zapaženu u bolesnika s vitiligom koji su dva puta dnevno nanosili kremu s 1,5% ruksolitiniba. U 9-mjesečnom ispitivanju dermalne toksičnosti zapaženo je i neštetno smanjenje broja perifernih limfocita kod patuljastih svinja. Granice (na temelju nevezanog AUC-a) pri neštetnim koncentracijama u patuljastih svinja bile su približno 3-struko veće u odnosu na sistemsku izloženost zapaženu u bolesnika s vitiligom koji su dva puta dnevno nanosili kremu s 1,5% ruksolitiniba. Ovaj učinak nije zapažen u 3-mjesečnom ispitivanju dermalne toksičnosti na patuljastim svinjama. Nisu zapaženi dokazi o sistemskoj toksičnosti u Göttingenskih patuljastih svinja nakon topikalne primjene kreme s 1,5% ruksolitiniba dva puta dnevno tijekom razdoblja do 9 mjeseci.

U ispitivanjima na mladim štakorima, oralna primjena ruksolitiniba rezultirala je učincima na rast i koštanu masu. Smanjeni rast kostiju zapažen je pri dozama  $\geq 5$  mg/kg/dan kada je liječenje započelo 7. postnatalnog dana (usporedivo s ljudskim novorođenčetom) i pri  $\geq 15$  mg/kg/dan kada je liječenje započelo 14. ili 21. postnatalnog dana (usporedivo s ljudskim dojenčetom, 1–3 godine). Prijelomi i prerana eutanazija u štakora zapaženi su pri dozama  $\geq 30$  mg/kg/dan kada je liječenje započelo 7. postnatalnog dana. Na temelju nevezanog AUC-a, izloženost pri NOAEL-u (razina bez uočenih štetnih učinaka, engl. *no observed adverse effect level*) u mladim štakora liječenih već od 7. postnatalnog dana bila je približno 20 puta veća nego u odraslih bolesnika s vitiligom, dok su smanjeni rast kostiju i prijelomi kostiju nastupili pri izloženosti 22 i 150 puta većoj nego u odraslih bolesnika s vitiligom. Učinci su općenito bili teži u mužjaka i kada je primjena započeta ranije u postnatalnom razdoblju. Osim razvoja kostiju, učinci ruksolitiniba u mladim štakora bili su slični onima u odraslih štakora. Mladi štakori su osjetljiviji na toksičnost ruksolitiniba od odraslih štakora.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja, oralna primjena ruksolitiniba u štakora i kunića tijekom gestacije rezultirala je smanjenom težinom fetusa i povećanim gubitkom nakon implantacije pri dozama koje su bile povezane s toksičnošću za majku. Nije bilo dokaza o teratogenom učinku kod štakora i kunića. Granice (na temelju nevezanog AUC-a) pri neštetnim koncentracijama za razvojnu toksičnost u štakora bile su otprilike 25 puta veće u odnosu na sistemsku izloženost zapaženu u bolesnika s vitiligom koji su dva puta dnevno nanosili kremu s 1,5% ruksolitiniba. Nisu zapaženi učinci oralno primijenjenog ruksolitiniba na plodnost mužjaka ili ženki štakora. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja primijećeni su nešto duže razdoblje gestacije, smanjen broj mjesta implantacije i smanjen broj rođenih mladunaca. Kod mladunaca, primijećeni su niža srednja vrijednost

početne tjelesne mase i kratko razdoblje niže srednje vrijednosti prirasta tjelesne mase. U štakora u laktaciji ruksolitinib i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko u koncentraciji 13 puta višoj od koncentracije u plazmi majke. Ruksolitinib nije bio mutagen ni klastogen. Ruksolitinib nije pokazao kancerogeni potencijal nakon topikalne primjene u miševa ili nakon oralne primjene u Sprague-Dawley štakora i Tg.rasH2 miševa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Butilhidroksitoluen (kao antioksidans u bijelom vazelinu) (E321)  
Cetilni alkohol  
Dimetikon (E900)  
Dinatrijev edetat (E385)  
Samoemulgirajući glicerilstearat  
Makrogol  
Trigliceridi srednjeg lanca  
Metilparahidroksibenzoat (E218)  
Parafin (E905), vrlo tekući  
Vazelin (E905), bijeli  
Fenoksietanol  
Polisorbat 20 (E432)  
Propilenglikol (E1520)  
Propilparahidroksibenzoat  
Pročišćena voda  
Stearilni alkohol  
Ksantanska guma (E415)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

21 mjesec

Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijska tuba s unutarnjim lakiranim premazom s polipropilenskim čepom za probijanje.

Tuba od 100 g. Jedna tuba po kutiji.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1726/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Vanjsko pakiranje****1. NAZIV LIJEKA**

Opzelura 15 mg/g krema  
ruksolitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 g kreme sadrži 15 mg ruksolitiniba (u obliku fosfata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Butilhidroksitoluen (E321), cetilni alkohol, dimetikon (E900), dinatrijev edetat (E385), glicerilstearat, parafin (E905), makrogol, trigliceridi srednjeg lanca, metilparahidroksibenzoat (E218), fenoksietanol, polisorbitat 20 (E432), propilenglikol (E1520), propilparahidroksibenzoat, pročišćena voda, stearilni alkohol i ksantanska guma (E415).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Krema

1 tuba (100 g)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1726/001      1 tuba (100 g)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEVOM PISMU**

Opzelura

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**TUBA (ispisana tuba ili naljepnica) (100 g)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Opzelura 15 mg/g krema  
ruksolitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 g kreme sadrži 15 mg ruksolitiniba (u obliku fosfata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

E321, cetilni alkohol, E900, E385, glicerilstearat, E905, makrogol, trigliceridi srednjeg lanca, E218, fenoksietanol, E432, E1520, propilparahidroksibenzoat, pročišćena voda, stearilni alkohol i E415.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Krema

100 g

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

**EXP**

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Opzelura 15 mg/g krema ruksolitinib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Opzelura i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Opzelura
3. Kako primjenjivati lijek Opzelura
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Opzelura
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Opzelura i za što se koristi

Opzelura sadrži djelatnu tvar ruksolitinib. Lijek pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima Janus kinaze.

Opzelura se koristi na koži za liječenje vitiliga s promjenama na licu u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Vitiligo je autoimuna bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada stanice koje proizvode kožni pigment melanin. To uzrokuje gubitak melanina, što dovodi do površina blijedo ružičaste ili bijele kože. Kod vitiliga ruksolitinib smanjuje aktivnost imunološkog sustava protiv stanica koje proizvode melanin, omogućavajući koži da stvori pigment i vrati svoju normalnu boju.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Opzelura

##### Nemojte primjenjivati lijek Opzelura

- ako ste alergični na ruksolitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni ili dojite.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Opzelura.

Opzelura nije predviđen za primjenu na usnama, u očima, ustima ili vagini. Ako krema slučajno dospije na ova mjesta, temeljito je obrišite i/ili isperite vodom.

##### Djeca mlađa od 12 godina

Lijek Opzelura nemojte davati djeci mlađoj od 12 godina jer nije ispitan na ovoj dobnoj skupini.

##### Drugi lijekovi i Opzelura

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Primjena lijeka Opzelura istovremeno s drugim lijekovima na zahvaćenoj koži ne preporučuje se jer nije ispitana.

Nakon nanošenja lijeka Opzelura pričekajte najmanje 2 sata prije nanošenja drugih lijekova, kreme za sunčanje ili krema/ulja za tijelo na isto područje kože.

### **Trudnoća i dojenje**

Lijek Opzelura ne smiju koristiti trudnice ili dojilje jer to nije ispitano. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 4 tjedna nakon posljednje primjene lijeka Opzelura.

Nije poznato prelazi li ruksolitininib u mlijeko nakon primjene na koži. Učinci ovog lijeka na dojenje djetu nisu poznati; stoga se lijek Opzelura ne smije primjenjivati ako dojite ili planirate dojiti. S dojenjem možete početi otprilike četiri tjedna nakon zadnje primjene lijeka Opzelura.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Opzelura utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Opzelura sadrži propilenglikol, cetilni alkohol, stearilni alkohol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat i butilhidroksitoluen**

- Ovaj lijek sadrži 150 mg propilenglikola (E1520) u jednom gramu kreme, što može nadražiti kožu.
- Cetilni alkohol i stearilni alkohol mogu izazvati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis).
- Metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).
- Butilhidroksitoluen (E321) može izazvati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

## **3. Kako primjenjivati lijek Opzelura**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Preporučena doza**

- Nanesite tanki sloj kreme dva puta dnevno na zahvaćena područja kože. Pričekajte najmanje 8 sati između dvije primjene.
- Kremu ne smijete primjenjivati na više od 10% (jednoj desetini) tijela. Ova površina predstavlja ekvivalent deset površina dlana jedne ruke, uključujući pet prstiju.

### **Način primjene**

- Ovaj je lijek namijenjen samo za primjenu na koži.
- Nemojte ga nanositi na druge površine kože, osim na one na koje Vas je uputio liječnik.
- Operite ruke nakon primjene ovog lijeka, osim ako liječite ruke. Ako Vam netko drugi nanosi ovaj lijek, treba oprati ruke nakon primjene.
- Izbjegavajte pranje liječene kože barem 2 sata od primjene lijeka Opzelura.

### **Trajanje primjene**

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate koristiti kremu.

Preporučuje se minimalno trajanje od 6 mjeseci, no zadovoljavajuće liječenje može zahtijevati više od 12 mjeseci.

Nemojte potrošiti više od dvije tube od 100 grama mjesečno.

### **Ako primijenite više lijeka Opzelura nego što ste trebali**

Obrišite višak kreme ako se to dogodi.

### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Opzelura**

Ako zaboravite nanijeti kremu u zakazano vrijeme, učinite to čim se sjetite, pa nastavite s uobičajenim rasporedom doziranja. No ako je sljedeća doza na redu unutar 8 sati, preskočite propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

S lijekom Opzelura prijavljene su sljedeće nuspojave:

**Česte** (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba)

- akne na mjestu primjene

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Opzelura**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na tubi i kutiji nakon oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Kad se tuba otvori, upotrijebite kremu u roku od 6 mjeseci, no ne nakon isteka roka valjanosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što lijek Opzelura sadrži**

- Djelatna tvar je ruksolitinib.  
Jedan gram kreme sadrži 15 mg ruksolitiniba.
- Drugi sastojci su butilhidroksitoluen (E321), cetilni alkohol, dimetikon (E900), dinatrijev edetat (E385), glicerilstearat, parafin (E905), makrogol, trigliceridi srednjeg lanca, metilparahidroksibenzoat (E218), fenoksietanol, polisorbat 20 (E432), propilenglikol (E1520), propilparahidroksibenzoat, pročišćena voda, stearilni alkohol, ksantanska guma (E415).

Pogledajte dio 2 „Opzelura sadrži propilenglikol, cetilni alkohol, stearilni alkohol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat i butilhidroksitoluen“.

### **Kako lijek Opzelura izgleda i sadržaj pakiranja**

Opzelura krema je obojena bijelo do prljavo bijelo, a isporučuje se u aluminijskoj tubi koja sadrži 100 g kreme. U svakoj je kutiji jedna tuba.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheувelweg 25

1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>