

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Opzelura 15 mg/g krem

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt gramm af kremi inniheldur 15 mg af rúxólitiníbi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Própýlenglýkól (E1520), 150 mg/g af kremi

Cetýlalkóhól, 30 mg/g af kremi

Sterýlalkóhól, 17,5 mg/g af kremi

Metýlparahýdroxýbensóat (E218), 1 mg/g af kremi

Própýlparahýdroxýbensóat, 0,5 mg/g af kremi

Bútýlhýdroxýtólúen (sem þráavarnarefni í paraffíni, hvítu mjúku) (E321)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Krem

Hvítt eða beinhvítt krem.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Opzelura er ætlað til meðferðar við dreifðum skjallblettum, meðal annars í andliti, hjá fullorðnum einstaklingum og unglíngum 12 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að lækna sem hefja meðferð með Opzelura hafi reynslu af greiningu og meðhöndlun dreifðra skjallbletta.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er þunnt lag af kremi sem er borið á aflituð húðsvæði tvisvar á dag, að hámarki á 10% af líkamsyfirborði, með að lágmarki 8 klukkustunda millibili milli tveggja áburða rúxólitiníbkrems. 10% líkamsyfirborðs eru um 10 sinnum stærra svæði en lófi annarrar handar ásamt fingrunum 5.

Ekki má nota fleiri en tvær 100 gramma túpur á mánuði.

Til að fá fullnægjandi endurheimt húðlitar gæti þurft meðferð lengur en í 24 vikur. Ef minna en 25% endurheimt er á húðlit á meðferðarsvæðum í viku 52 skal íhuga að hætta meðferð.

Ekki þarf að aðlaga skammta í þrepum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun rúxólitiníbkrems hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Vegna takmarkaðrar dreifingar um líkamann þarf þó ekki að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun rúxólitiníbkrems hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna takmarkaðrar dreifingar um líkamann þarf þó ekki að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Til öryggis skulu sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi ekki nota rúxólitiníbkrem vegna skorts á gögnum um öryggi.

Aldraðir

Takmarkaður fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri hefur verið skráður í klínískar rannsóknir með Opzelura á skjallblettum til að ákvarða hvort þeir bregðist öðruvísi við en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.1). Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga 65 ára og eldri.

Börn

Skammtar fyrir unglunga (12-17 ára) eru þeir sömu og fyrir fullorðna.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun rúxólitiníbkrems hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kremið er eingöngu til notkunar á húð.

Forðist að þvo húðsvæði í að minnsta kosti 2 klukkustundir eftir að rúxólitiníbkrem hefur verið borið á það.

Ekki má bera kremið á varir, til að forðast inntöku þess.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að þvo sér um hendurnar eftir að hafa borið kremið á, nema verið sé að meðhöndla hendur. Ef einhver annar ber kremið á sjúklinginn skal viðkomandi þvo sér um hendurnar á eftir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Kremið er ekki til notkunar í auga, munn eða leggöng (sjá kafla 4.2). Ef kremið kemst óvart í snertingu við augu eða slímhúð skal þurrka það vandlega af og/eða skola með vatni.

Langtímaöryggi

Öryggi langtímanotkunar rúxólitiníbkrems við skjallblettum er ekki þekkt. Nota skal rúxólitiníbkrem á minnsta húðsvæði sem þarf og notkun má ekki vera umfram ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2).

Húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli

Greint hefur verið frá húðkrabbameinum sem ekki eru sortuæxli (NMSC), að mestu grunnfrumukrabbameinum, hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir staðbundið með rúxólitiníbi. Flestir þessara sjúklingar voru með áhættuþætti, svo sem fyrri ljósameðferð eða fyrri húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli. Orsakasamhengi við staðbundna notkun rúxólitiníbs hefur ekki verið staðfest. Mælt er með reglulegri skoðun húðar fyrir alla sjúklinga, sérstaklega þá sem eru með áhættuþætti húðkrabbameins.

Hjálparefni með þekkta verkun

Própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 150 mg af própýlenglýkóli (E1520) í hverju grammi af kremi, sem getur valdið ertingu í húð.

Cetýlalkóhól og sterýlalkóhól

Lyfið inniheldur cetýlalkóhól og sterýlalkóhól, sem geta valdið staðbundnum ofnæmisviðbrögðum á húð (t.d. snertihúðbólgu).

Parahýdroxýbensóat

Lyfið inniheldur metýlparahýdroxýbensóat (E218) og própýlparahýdroxýbensóat, sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Bútýlhýdroxýtólúen

Lyfið inniheldur bútýlhýdroxýtólúen (E321), sem getur valdið staðbundnum húðviðbrögðum (t.d. snertihúðbólgu) eða ertingu í auga og slímhúðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við staðbundna notkun rúxólitiníbs.

Möguleiki á milliverkunum við rúxólitiníb telst vera lítill vegna takmarkaðrar dreifingar um líkamann eftir staðbundna notkun.

Samkvæmt *in vitro* gögnum hreinsast rúxólitiníb fyrst og fremst út með umbrotum cýtókróms P450 3A4 (CYP3A4). Möguleikar á milliverkunum voru metnir fyrir inntöku rúxólitiníbs í sérstakri klínískri rannsókn á lyfjahvörfum sem fól í sér samhliða gjöf öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-hemla eða öflugs virkis. AUC í plasma um það bil tvöfaldast við samhliða gjöf öflugs CYP3A4-hemils en aðeins væg aukning sást við samhliða gjöf meðalöflugs CYP3A4-hemils.

Notkun rúxólitiníbkrems ásamt öðrum lyfjum með staðbundinni verkun til að meðhöndla skjallbletti hefur ekki verið metin og ekki er ráðlagt að nota þau samtímis á sömu húðsvæði.

Önnur lyf með staðbundinni verkun sem notuð eru til að meðhöndla aðra kvilla á sömu húðsvæðum skulu borin á a.m.k. 2 klukkustundum eftir að rúxólitiníbkrem er borið á. Þetta á einnig við um notkun sólarvarnar eða mýkjandi efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir kvenna á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun rúxólitíníbs á meðgöngu. Gögn skortir um altækt frásög rúxólitíníbs við staðbundna notkun á meðgöngu. Einnig gætu einstaklingsbundnir þættir (s.s. skemmd húðþekja, of mikil notkun) stuðlað af aukinni dreifingu um líkamann.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að rúxólitíní er fóstur- og fósturvísisskemmandi eftir inntöku. Ekki sáust vanskapandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Opzelura á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um rúxólitíní í brjóstamjólki manna, áhrif á brjóstmylkinga eða áhrif á mjólkurmyndun eftir staðbundna notkun Opzelura. Eftir gjöf rúxólitíníbs til mjólkandi rotta með inntöku voru rúxólitíní og/eða umbrotsefni þess til staðar í mjólki með 13-falt meiri þéttni en í blóðvökva móður. Í rannsóknum á ungum rottum hafði gjöf rúxólitíníbs með inntöku áhrif á vöxt og bein (sjá kafla 5.3). Konur með barn á brjósti mega ekki nota Opzelura (sjá kafla 4.3) og hætta verður meðferð um það bil 4 vikum áður en brjóstgjöf hefst.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif rúxólitíníbs á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum sáust engin áhrif af inntöku rúxólitíníbs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rúxólitíníbkrem hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengasta aukaverkunin er þrymlabólur á meðferðarsvæði (5,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt eftirfarandi tíðni, þar sem þær algengustu koma fram fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þrymlabólur á meðferðarsvæði

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun eftir notkun á húð er ólíkleg. Ef of mikið krem er borið á má þurrka umframmagnið af.

Ef kremið kemst óvart í snertingu við augu, munnslímhúð eða leggöng skal þurrka það vandlega af og/eða skola með vatni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur húðlyf, lyf við húðbólgu önnur en barksterar, ATC-flokkur: D11AH09

Verkunarháttur

Rúxólitiníb er Janus-kínasahemill (JAK) með sértækni fyrir JAK1- og JAK2-ísóformin. Innanfrumuboð JAK fela í sér nýliðun boðtengla og umritunaryrkja (signal transducers and activators of transcription (STAT)) í frumuboðaviðtökum og í kjölfarið mótun genatjáningar. Talið er að frumudrepandi T-eitilfrumur sem mynda sjálfsonæmis-IFN γ beri beina ábyrgð á eyðingu sortufrumna hjá einstaklingum með skjallbletti. Nýliðun frumudrepandi eitilfrumna í vefjaskemmd í húðfer fram fyrir tilstilli IFN γ -háðra efnakína, svo sem CXCL10. Boðleiðir IFN γ í niðurátt eru háðar JAK1/2 og meðferð með rúxólitiníbi lækkar gildi CXCL10 hjá sjúklingum með skjallbletti.

Verkun og öryggi

Í tveimur tvíblindum, slembiröðuðum samanburðarránsóknum með burðarefni með sams konar hönnun (TRuE-V1 og TRuE-V2) voru skráðir alls 674 sjúklingar með skjallbletti í andliti og ekki meira en 10% af líkamsyfirborði (bæði í andliti og annars staðar), með umfang sjúkdóms við upphaf meðferðar frá 3,2% til 10,1% af líkamsyfirborði, á aldrinum 12 ára og eldri (10,7% sjúklinga voru 12 til 17 ára og 6,7% voru 65 ára eða eldri). Konur voru 53,1% sjúklinga, 81,9% sjúklinga voru hvítir, 4,7% voru svartir og 4,2% voru asískir. Meirihluti sjúklinga var með Fitzpatrick-húðgerð III, IV, V eða VI (67,5%).

Í báðum ránsóknum var sjúklingum slembiraðað 2:1 í að fá meðferð með rúxólitiníbkremi eða burðarefni tvisvar á dag í 24 vikur, þar sem líkamsyfirborð sjúkdómsins var ekki meira en 10%, og síðan fengu allir sjúklingar meðferð með rúxólitiníbkremi tvisvar á dag í 28 vikur í viðbót. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem náðu 75% endurheimt húðlitar í andliti samkvæmt einkunnakvarða skjallblettasvæða (Vitaligo Area Scoring Index, F-VASI75) í viku 24. Helstu aukaendapunktur voru hlutfall sjúklinga sem náðu 90% endurheimt húðlitar samkvæmt F-VASI (F-VASI90), 50% bætingu á heildarlíkamsyfirborði á einkunnakvarða skjallblettasvæða (T-VASI50) og einkunnina 4 eða 5 á einkunnakvarða greinileika skjallbletta (Vitaligo Noticeability Scale, VNS) (skjallblettir „mun minna greinilegir“ eða „ekki lengur greinilegir“).

Í báðum ránsóknum sást endurheimt húðlitar á meðhöndluðum skjallblettum og betri árangur af rúxólitiníbkremi en með burðarefniskremi, eins og sést af tölfræðilega marktækum mun á svarhlutfalli fyrir F-VASI75/90, T-VASI50, og VNS-einkunn 4 eða 5 í viku 24 (tafla 2).

Tölfræðilegur munur á áhrifum meðferðar og burðarefnis sést fyrst í viku 12. Áframhaldandi endurheimt húðlitar, metin samkvæmt VASI- og VNS-einkunnum, sást út viku 52 fyrir sjúklinga höfðu samfellt notað rúxólitiníbkrem tvisvar á dag frá upphafi. Hlutfall sjúklinga sem náðu F-VASI75 á 52 vikna meðferðartímanum, samkvæmt samanlögðum gögnum úr ránsóknum TRuE-V1 og TRuE-V2, er sýnt á mynd 1.

Svipuð svörun sást í viku 52 fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr burðarefni í rúxólitiníb (mynd 1).

Tafla 2: Hlutfall sjúklinga með skjallbletti sem náðu aðalendapunktum og helstu aukaendapunktum í viku 24 (meðferðarþýði)^a

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Burðarefni	Opzelura	Burðarefni
	(N = 221)	(N = 109)	(N = 222)	(N = 109)
F-VASI75 (%)	29,8	7,4	30,9	11,4
Mismunur á svörunarhlutfalli (95% öryggisbil)	22,3 ^b (14,214; 30,471)	-	19,5 ^c (10,537; 28,420)	-
F-VASI90 (%)	15,3	2,2	16,3	1,3
Mismunur á svörunarhlutfalli (95% öryggisbil)	13,2 ^d (7,497; 18,839)	-	15,0 ^e (9,250; 20,702)	-
T-VASI50 (%)	20,6	5,1	23,9	6,8
Mismunur á svörunarhlutfalli (95% öryggisbil)	15,5 ^d (8,339; 22,592)	-	17,1 ^c (9,538; 24,721)	-
VNS 4 eða 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Mismunur á svörunarhlutfalli (95% öryggisbil)	21,2 ^c (14,271; 28,143)	-	15,5 ^d (8,515; 22,561)	-

^a Aðalendapunktur og helstu aukaendapunktur voru leiðréttir með mörgum tilreikningum.

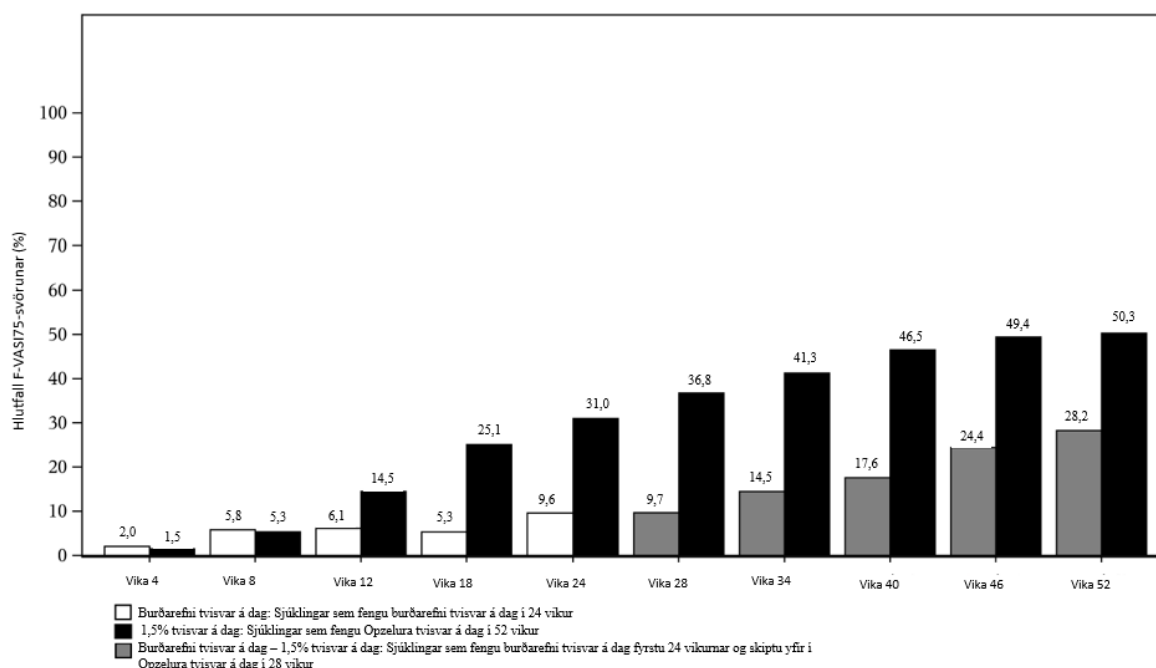
^b p-gildi < 0,0001

^c p-gildi < 0,001

^d p-gildi < 0,005

^e p-gildi < 0,01

Mynd 1: Hlutfall sjúklinga sem náði F-VASI75 á 52 vikna meðferðartímanum (meðferðarþýði) – samanlögð gögn úr rannsóknunum TRuE-V1 og TRuE-V2



Í viku 52 voru svarhlutföll fyrir F-VASI90, T-VASI50 og VNS 30,3%, 51,1%, og 36,3%, í þeirri röð, fyrir samanlagt meðferðarþýði.

Börn

Alls tóku 72 unglingar (12-18 ára; n = 55 rúxólitiníbkrem, n = 17 burðarefni) þátt í lykilrannsóknunum. Hjá unglíngum voru svarhlutföll þau sömu fyrir aðalendapunkta og helstu aukaendapunkta í viku 24 þegar þeir fengu meðhöndlun með rúxólitiníbi miðað við fullorðna á aldrinum 18-65 ára.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Opzelura hjá einum eða fleiri undirhópum barna við skjallblettum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lyfjahvörf rúxólitiníbkrems voru rannsökuð hjá 429 einstaklingum með skjallbletti á aldrinum 12 ára og eldri (12,6% voru 12-17 ára) með að meðaltali $7,31 \pm 2,02\%$ staðalfrávik líkamsyfirborðs (á bilinu 3,2% til 10,0%). Einstaklingar notuðu um $1,58 \text{ mg/cm}^2$ af rúxólitiníbkremi (skammtabil var u.þ.b. 0,18 grömm til 8,4 grömm af rúxólitiníbkremi í hverri notkun) á sömu húðsvæði tvisvar á dag í 24 vikur.

Staðalfrávik meðallágstyrks í jafnvægi var $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$ með áætluðu $\text{AUC}_{0-12 \text{ klst.}}$ við $683 \pm 751 \text{ klst.} \cdot \text{nM}$, sem er u.þ.b. 25% af því meðaltali $\text{AUC}_{0-12 \text{ klst.}}$ sem sást í jafnvægi ($2716 \text{ klst.} \cdot \text{nM}$) eftir 15 mg skammt til inntöku tvisvar á dag hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðal aðgengi (faldmeðaltal) rúxólitiníbkrems með staðbundinni notkun hjá einstaklingum með skjallbletti í samanteknum gögnum úr tveimur 3. stigs rannsóknum var 9,72% (5,78%).

Dreifing

Samkvæmt *in vitro* rannsókn er rúxólitiníbi 97% bundið plasmapróteinum í mönnum, að mestu albúminu.

Umbrot

Rúxólitiníbi umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og að minna leyti fyrir tilstilli CYP2C9.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími brotthvarfs rúxólitiníbs eftir inntöku er um 3 klukkustundir. Meðaltal greinanlegs lokahelmingunartíma rúxólitiníbs eftir staðbundna notkun Opzelura var áætlað hjá 9 sjúklingum á fullorðins- og unglingsaldri með einkenni á $\geq 25\%$ líkamsyfirborðs með ofnæmishúðbólgu og er u.þ.b. 116 klukkustundir, sem er merki um hægt frásog lyfsins fremur en brotthvarfshraða þess.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Áætlað AUC, aðlagð að lyfjafræðilegri virkni rúxólitiníbs auk umbrotsefna, hækkar u.þ.b. tvöfalt í tilfelli nýrnasjúkdóms á lokastigi. Til öryggis skulu sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi ekki nota Opzelura vegna skorts á gögnum um öryggi.

Skert lifrarstarfsemi

Þrátt fyrir að AUC hafi aukist eftir að sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi tóku inn rúxólitiníb sáust engin skýr tengsl milli alvarleika skertrar lifrarstarfsemi og aukingar á AUC. Ekki þarf að gefa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sérstakar ráðleggingar um skammta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rúxólitiníb hefur verið metið í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturhrifum við endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, eiturhrifum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum eftir inntöku. Frekari rannsóknir voru gerðar eftir gjöf á húð dvergsvína og músa. Markklíffæri sem tengjast lyfjafræðilegri virkni rúxólitiníbs í rannsóknum með endurteknum skömmtum með inntöku eru meðal annars beinmergur, blóð í útlimum og eitlavefir. Sýkingar sem almennt tengdust ónæmisbælingu sáust hjá hundum. Útsetningarmörk (byggð á óbundnu AUC) við styrk sem ekki hafði neikvæð áhrif í rannsóknum á langvinnum eiturhrifum voru u.þ.b. 6-föld og 200-föld hjá karlkyns og kvenkyns rottum og 10-föld hjá hundum, miðað við dreifingu um líkamann sem sást hjá sjúklingum með skjallbletti sem notuðu 1,5% rúxólitiníbkrem tvisvar á dag. Neikvæðar lækkanir á blóðþrýstingi ásamt hækkun hjartsláttar sáust í fjarmælingarannsókn á hundum og neikvæð lækkun á mínútumagni sást í öndunarrannsókn á rottum. Vikmörk (byggð á óbundnu C_{max}) við styrk sem ekki hafði neikvæð áhrif í rannsóknum á hundum og rottum voru u.þ.b. 300-falt og 100-falt meiri, í þeirri röð, miðað við dreifingu um líkamann sem sást hjá sjúklingum með skjallbletti sem notuðu 1,5% rúxólitiníbkrem tvisvar á dag. Engar aukaverkanir sáust í mati á taugalyfjafræðilegum áhrifum rúxólitiníbs hjá rottum.

3 mánaða rannsókn á húð með endurteknum skömmtum sýndi minnkaðan fjölda eitilfrumna hjá músum. Vikmörk (byggð á óbundnu AUC) við styrk sem ekki hafði neikvæð áhrif voru u.þ.b. 10-föld hjá karlkyns músum og 24-föld hjá kvenkyns músum miðað við dreifingu um líkamann sem sást hjá sjúklingum með skjallbletti sem notuðu 1,5% rúxólitiníbkrem tvisvar á dag. Fækkun útlægra eitilfrumna sem ekki hafði neikvæð áhrif sást einnig hjá dvergsvínunum í 9 mánaða rannsókn á eiturverkun á húð. Vikmörk (byggð á óbundnu AUC) við styrk sem ekki hafði neikvæð áhrif í rannsóknum á dvergsvínunum voru u.þ.b. þreföld miðað við dreifingu um líkamann sem sást hjá sjúklingum með skjallbletti sem notuðu 1,5% rúxólitiníbkrem tvisvar á dag. Þessi áhrif sáust ekki í 3 mánaða rannsókn á eiturverkunum á húð hjá dvergsvínunum. Engin merki um altæk eiturhrif sáust hjá Göttingen-dvergsvínunum eftir staðbundna gjöf 1,5% rúxólitiníbkrems tvisvar á dag í allt að 9 mánuði.

Í rannsóknum á ungum rottum hafði gjöf rúxólitiníbs með inntöku áhrif á vöxt og bein. Minnkaður beinvöxtur sást við skammta ≥ 5 mg/kg/dag þegar meðferð hófst á degi 7 eftir got (sambærilegt við nýbura manna) og ≥ 15 mg/kg/dag þegar meðferð hófst á degi 14 eða 21 eftir got (sambærilegt við ungbörn, 1–3 ára). Brot og lát fyrir tíma sáust hjá rottum við skammta ≥ 30 mg/kg/dag þegar meðferð hófst á degi 7 eftir got. Samkvæmt óbundnu AUC var útsetning við mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif hjá ungum rottum sem fengu meðhöndlun allt frá degi 7 eftir got u.þ.b. 20-föld miðað við fullorðna sjúklinga með skjallbletti, en minnkaður beinvöxtur og brot komu fram við útsetningu sem var 22- og 150-föld útsetning fullorðinna sjúklinga með skjallbletti, í þeirri röð. Áhrifin voru almennt alvarlegri hjá körlum og þegar gjöf hófst fyrr eftir got. Að undanskildum beinvexti voru áhrif rúxólitiníbs á ungar rottur svipuð og hjá fullorðnum rottum. Ungar rottur eru viðkvæmari fyrir eiturhrifum rúxólitiníbs en fullorðnar rottur.

Í rannsóknum á þroska fósturvísu/fóstra leiddi inntaka rúxólitiníbs hjá þunguðum rottum og kaninum til minnkaðrar þyngdar fósturs og aukins fósturmissis eftir hreiðrun við skammta sem tengjast eiturhrifum á móður. Engin merki sáust um vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum og kaninum. Vikmörk (byggð á óbundnu AUC) við styrk sem ekki hafði neikvæð áhrif á þroska hjá rottum voru u.þ.b. 25-föld miðað við dreifingu um líkamann sem sást hjá sjúklingum með skjallbletti sem notuðu 1,5% rúxólitiníbkrem tvisvar á dag. Inntaka rúxólitiníbs hafði ekki greinanleg áhrif á frjósemi karlkyns eða kvenkyns rotta. Í rannsókn á þroska á meðgöngu og eftir got sást örlítill lenging á meðgöngutíma, fækkun hreiðrunarstaða og fækkun fæddra unga. Hjá ungum sást lækkun á meðaltali upphaflegrar líkamsþyngdar og stutt tímabil lækkunar á meðaltali þyngdaraukningar. Hjá mjólkandi rottum skildust rúxólitiníb og/eða umbrotsefni í mjólk með 13-falt meiri þéttni en í blóðvökva móður. Rúxólitiníb hafði ekki stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif. Rúxólitiníb sýndi engin krabbameinsvaldandi

áhrif eftir staðbundna gjöf hjá músum eða eftir inntöku hjá Sprague-Dawley-rottum og Tg.rasH2-músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Bútýlhýdroxýtólúen (sem þráavarnarefni í paraffíni, hvítu mjúku) (E321)
Cetýlalkóhól
Dímetíkon (E900)
Tvínatríumedetat (E385)
Sjálffýrandi (self-emulsifying) glýserýlsterat
Makrógól
Meðallangar keðjur þríglýseríða
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Parrafin (E905), létt fljótandi
Parrafin (E905), hvítt mjúkt
Fenoxýetanól
Pólýsorbit 20 (E432)
Própýlenglýkól (E1520)
Própýlparahýdroxýbensóat
Eimað vatn
Sterýlalkóhól
Xantangúmmí (E415)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

21 mánuður

Eftir fyrstu opnun: 6 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áltúpa með innri lakkhúðun með götunarloki úr pólýprópýleni.

Túpa sem inniheldur 100 g. Ein túpa er í hverri öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1726/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægrar breytingar á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Opzelura 15 mg/g krem
rúxólitiníb

2. VIRK(T) EFNI

1 g af kremi inniheldur 15 mg af rúxólitiníbi (sem fosfat).

3. HJÁLPAEFNI

Bútýlhýdroxýtólúen (E321), cetýlalkóhól, dímetíkon (E900), tvínatríumedetat (E385), glýserýlsterat, paraffín (E905), makrógól, meðallangar keðjur þriglýseríða, metýlparahýdroxýbensóat (E218), fenoxýetanól, pólýsorbit 20 (E432), própýlenglýkól (E1520), própýlparahýdroxýbensóat, hreinsað vatn, sterýlalkóhól og xantangúmmí (E415).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Krem

1 túpa (100 g)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar á húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1726/001 1 túpa (100 g)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Opzelura

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**TÚPA (prentuð túpa eða merkimiði) (100 g)****1. HEITI LYFS**

Opzelura 15 mg/g krem
rúxólitiníb

2. VIRK(T) EFNI

1 g af kremi inniheldur 15 mg af rúxólitiníbi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

E321, cetýlalkóhól, E900, E385, glýserýlsterat, E905, makrógól, meðallangar keðjur þriglýseríða, E218, fenoxýetanól, E432, E1520, própýlparahýdroxýbensóat, hreinsað vatn, sterýlalkóhól og E415.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Krem

100 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar á húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sem lógó Incyte)

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1726/001 1 túpa (100 g)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Opzelura 15 mg/g krem rúxólitiníb

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Opzelura og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Opzelura
3. Hvernig nota á Opzelura
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Opzelura
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Opzelura og við hverju það er notað

Opzelura inniheldur virka efnið rúxólitiníb. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast Janus-kínasahemlar.

Opzelura er borið á húð til að meðhöndla skjallbletti, meðal annars í andliti, hjá fullorðnum einstaklingum og unglíngum 12 ára og eldri. Skjallblettir er sjálfsofnæmissjúkdómur sem einkennist af því að ónæmiskerfi líkamans ræðst á frumur sem mynda húðlitarefnið melanín. Þetta veldur skorti á melaníni sem leiðir til þess að fölbléikir eða hvítir blettir myndast á húðinni. Rúxólitiníb minnkar virkni ónæmiskerfisins gegn frumum sem mynda melanín til að húðin geti framleitt litarefni og endurheimt sinn eðlilega lit.

2. Áður en byrjað er að nota Opzelura

Ekki má nota Opzelura

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rúxólitiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Opzelura er notað.

Opzelura er ekki ætlað til notkunar á varir, í augu, munn eða leggöng. Ef krem berst óvart á þessi svæði skal þurrka það vandlega af og/eða skola vandlega af með vatni.

Börn yngri en 12 ára

Ekki má gefa börnum yngri en 12 ára Opzelura þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Opzelura

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki er ráðlagt að nota Opzelura samtímis öðrum lyfjum á húðsvæði sem þarf að meðhöndla, þar sem slíkt hefur ekki verið rannsakað.

Eftir að Opzelura hefur verið borið á húð skal bíða í að minnsta kosti 2 klukkustundir áður en önnur lyf, sólarvörn eða húðkrem/olíur er borið á sama svæði.

Meðganga og brjóstgjöf

Konur sem eru barnshafandi eða með barn á brjósti skulu ekki nota Opzelura þar sem slík notkun hefur ekki verið rannsökuð. Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 4 vikur eftir að Opzelura er notað í síðasta sinn.

Ekki er vitað hvort rúxólitiníð berst í brjóstamjólki eftir að það hefur verið borið á húð. Áhrif þessa lyfs á ungabörn á brjósti eru óþekkt og því skaltu ekki nota Opzelura ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar að hafa barn á brjósti. Þú getur byrjað að gefa brjóst um það bil fjórum vikum eftir að Opzelura er notað í síðasta sinn.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Opzelura hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Opzelura inniheldur própýlenglýkól, cetýlalkóhól, sterýlalkóhól, metýlparahýdroxýbensóat, própýlparahýdroxýbensóat og bútýlhýdroxýtólúen

- Lyfið inniheldur 150 mg af própýlenglýkóli (E1520) í hverju grammi af kremi, sem getur valdið ertingu í húð.
- Cetýlalkóhól og sterýlalkóhól geta valdið staðbundnum húðviðbrögðum (t.d. snertihúðbólgu).
- Metýlparahýdroxýbensóat (E218) og própýlparahýdroxýbensóat geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).
- Bútýlhýdroxýtólúen (E321) getur valdið staðbundnum húðviðbrögðum (t.d. snertihúðbólgu) eða ertingu í auga og slímhúðum.

3. Hvernig nota á Opzelura

Notið lyfið alltaf eins og lækjinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækjnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

- Berið þunnt lag af kremi á húðsvæðin sem þarf að meðhöndla tvisvar á dag. Bíðið í a.m.k. 8 klukkustundir á milli notkunar.
- Ekki má nota kremið á meira en 10% (einn tíunda) af líkamanum. Þetta yfirborðssvæði jafngildir tíföldum lófa annarrar handar ásamt fingrunum fimm.

Lyfjagjöf

- Lyfið er aðeins til notkunar á húð.
- Ekki bera á önnur húðsvæði en þau sem lækjinn hefur leiðbeint um.
- Þvoið hendur eftir að hafa borið lyfið á húð, nema verið sé að meðhöndla hendur. Ef einhver annar ber kremið á fyrir þig á viðkomandi að þvo sér um hendurnar á eftir.
- Forðist að þvo húðsvæði í að minnsta kosti 2 klukkustundir eftir að Opzelura hefur verið borið á það.

Lengd notkunar

Lækjinn mun ákveða hve lengi þú átt að nota kremið.

Mælt er með meðferð í 6 mánuði að lágmarki en til að meðferð skili árangri gæti þurft meira en 12 mánuði.

Ekki nota meira en tvær 100 gramma túpur í mánuði.

Ef notaður er stærri skammtur af Opzelura en mælt er fyrir um

Ef slíkt gerist skal þurrka umframmagn krems af.

Ef gleymist að nota Opzelura

Ef þú gleymir að bera kremið á þig samkvæmt áætlun skaltu gera það um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram samkvæmt venjulegri áætlun. Þó skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist ef minna en 8 klukkustundir eru fram að næsta skammti samkvæmt áætlun.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir við notkun Opzelura:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þrymlabólur á meðferðarsvæði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Opzelura

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á túpunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

Þegar túpan hefur verið opnuð skal nota kremið innan 6 mánaða en þó ekki eftir fyrningardagsetningu.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Opzelura inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rúxólitiníb.
Eitt gramm af kremi inniheldur 15 mg af rúxólitiníbi.
- Önnur innihaldsefni eru bútýlhýdroxýtólúen (E321), cetýlalkóhól, dímetíkon (E900), tvínatríumedetat (E385), glýserýlsterat, paraffín (E905), makrógól, meðallangar keðjur þriglýseríða, metýlparahýdroxýbensóat (E218), fenoxýetanól, pólýsorbit 20 (E432),

própýlenglýkól (E1520), própýlparahýdroxýbensóat, hreinsað vatn, sterýlalkóhól, xantangúmmí (E415).

Sjá kafla 2, „Opzelura inniheldur própýlenglýkól, cetýlalkóhól, sterýlalkóhól, metýlparahýdroxýbensóat, própýlparahýdroxýbensóat og bútýlhýdroxýtólúen“.

Lýsing á útliti Opzelura og pakkningastærðir

Opzelura krem er hvítt eða beinhvítt, afhent í áltúpu sem inniheldur 100 g af kremi. Ein túpa er í hverri öskju.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>