

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Opzelura 15 mg/g krem

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram krem inneholder 15 mg ruksolitinib (ruxolitinib) (som fosfat).

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Propylenglykol (E1520), 150 mg/g med krem

Cetylalkohol, 30 mg/g med krem

Stearylalkohol, 17,5 mg/g med krem

Metylparahydroxybenzoat (E218), 1 mg/g med krem

Propylparahydroxybenzoat, 0,5 mg/g med krem

Butylert hydroksytoluen (som en antioksidant i parafin, hvit myk) (E321)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Hvit til off-white krem.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Opzelura er indisert for behandling av ikke-segmental vitiligo som omfatter ansiktet hos voksne og ungdom fra 12 år.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Opzelura bør igangsettes og overvåkes av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av ikke-segmental vitiligo.

#### Dosering

##### *Voksne*

Den anbefalte dosen er et tynt lag med krem som påføres to ganger daglig på hudområdene med redusert pigmentering på opptil 10 % av kroppsoverflaten (BSA), med minst 8 timer mellom hver påføring av ruksolitinib-krem. 10 % BSA tilsvarer 10 ganger håndflaten på én hånd samt alle 5 fingre.

Det bør ikke brukes mer enn to tuber på 100 gram per måned.

Tilfredsstillende repigmentering kan kreve behandling ut over 24 uker. Hvis det er mindre enn 25 % repigmentering i behandlede områder ved uke 52, skal seponering av behandlingen vurderes.

Det er ikke nødvendig å vurdere en gradvis nedtrapping av behandlingen.

## *Spesielle pasientgrupper*

### Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført noen studier på bruk av ruksolitinib-krem hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av den begrensede systemiske eksponeringen, er det ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt utført noen studier på bruk av ruksolitinib-krem hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av den begrensede systemiske eksponeringen, er det ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Som et forsiktighetstiltak skal ruksolitinib-krem ikke brukes hos pasienter med nyresykdom i sluttfasen på grunn av manglende data om sikkerhet.

### Eldre

Et begrenset antall pasienter på 65 år og eldre har deltatt i kliniske studier av behandling av vitiligo med Opzelura for å finne ut om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 5.1). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter fra 65 år og eldre.

### Pediatrik populasjon

For ungdommer (12–17 år) er doseringen den samme som for voksne.

Sikkerhet og effekt av ruksolitinib-krem hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Kremen er kun til bruk på huden.

Unngå å vaske huden i minst 2 timer etter påføring av ruksolitinib-krem.

For å unngå at kremen svelges, skal den ikke påføres på leppene.

Pasientene skal instrueres om å vaske hendene etter påføring av kremen, med mindre det er hendene som behandles. Hvis noen andre påfører kremen på pasienten, skal de vaske hendene etter påføringen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1. Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Kremen skal ikke brukes på øyne, oralt eller intravaginalt (se pkt. 4.2). Ved eventuell utilsiktet eksponering av øyne eller slimhinner, skal kremen tørkes grundig vekk og/eller skylles vekk med vann.

### Langsiktig sikkerhet

Sikkerhetsprofilen for langtidsbruk av ruksolitinib-krem mot vitiligo er ikke kjent. Ruksolitinib-krem skal brukes på det minste nødvendige hudområdet og doseringsanbefalingene (pkt. 4.2) bør ikke overskrides.

## Ikke-melanom hudkreft

Ikke-melanom hudkreft (NMSC), hovedsakelig basalcellekarsinomer, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med topisk ruksolitinib. De fleste av disse pasientene hadde risikofaktorer, som tidligere lysbehandling eller tidligere NMSC. Et årsaksforhold med topisk ruksolitinib er ikke fastslått. Regelmessig hudundersøkelse anbefales for alle pasienter, spesielt dem som har risikofaktorer for hudkreft.

## Hjelpestoff(er) med kjent effekt

### *Propylenglykol*

Dette legemidlet inneholder 150 mg propylenglykol (E1520) for hvert gram med krem, noe som kan gi hudirritasjon.

### *Cetylalkohol og stearylalkohol*

Dette legemidlet inneholder cetylalkohol og stearylalkohol, noe som kan gi lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt).

### *Parahydroksybenzoater*

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

### *Butylert hydroksytoluen*

Dette legemidlet inneholder butylert hydroksytoluen (E321), som kan gi lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt) eller irritasjon i øyne og slimhinner.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er utført med topisk administrert ruksolitinib.

Potensialet for interaksjon med ruksolitinib vurderes som lavt på grunn av den begrensede systemiske eksponeringen etter topisk administrasjon.

Basert på *in vitro*-data, skilles ruksolitinib hovedsakelig ut via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-metabolisering. Potensialet for interaksjon ble evaluert for oral ruksolitinib i egne kliniske farmakologiske studier som omfattet samtidig administrasjon av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere eller en sterk induktor. Plasma AUC blir omtrent doblet med samtidig administrasjon av en potent CYP3A4-hemmer, mens det kun ble sett en svak økning ved samtidig administrasjon av en moderat CYP3A4-hemmer.

Bruk av ruksolitinib-krem i kombinasjon med andre topiske legemidler som brukes i behandling av vitiligo har ikke blitt evaluert, og samtidig påføring på de samme hudområdene anbefales ikke.

Andre topiske legemidler som brukes i behandling av andre tilstander, bør påføres minimum 2 timer etter påføring av ruksolitinib-krem. Dette gjelder også solkrem eller lindrende krem.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Prevensjon hos kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide, må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og 4 uker etter at behandlingen er seponert.

## Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ruksolitinib hos gravide kvinner. Det er ingen data på systemisk absorpsjon av topisk ruksolitinib under graviditet. Det kan også være individuelle faktorer (f.eks skadet hudbarriere, overdreven bruk) som kan bidra til økt systemisk eksponering. Dyrestudier har vist at ruksolitinib er embryotoksisk og føtotoksisk etter oral administrasjon. Teratogenitet ble ikke observert hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Opzelura er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

## Amming

Det foreligger ingen kliniske data om utskillelse av ruksolitinib i morsmelk hos mennesker, om effektene hos spedbarn som ammes eller om effektene på melkeproduksjon etter topisk påføring av Opzelura. Etter oral administrasjon av ruksolitinib hos diegivende rotter, ble ruksolitinib og/eller metabolitter funnet i konsentrasjoner 13 ganger høyere i melken enn i morens plasma. I studier av unge rotter førte oral administrasjon av ruksolitinib til påvirkning av vekst og benmål (se pkt. 5.3). Opzelura er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3), og behandlingen må seponeres ca. 4 uker før amming påbegynnes.

## Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av ruksolitinib på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier har det ikke blitt observert noen effekt av oral ruksolitinib på fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ruksolitinib-krem har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen er akne på påføringsstedet (5,8 %).

#### Bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene i tabellen nedenfor er rangert etter hyppighet, med de vanligste først, på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkninger**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Hyppighet</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Vanlige	Akne på påføringsstedet

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Overdosering som følge av kutan administrering er lite sannsynlig. Hvis det har blitt påført for mye krem, kan den overflødig kremen tørkes vekk.

Ved utilsiktet eksponering av øyne, munnslimhinner eller intravaginalt, skal kremen tørkes grundig vekk og/eller skylles vekk med vann (se pkt. 4.2 og 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, midler mot dermatitt, unntatt kortikosteroider, ATC-kode: D11AH09

#### Virkningsmekanisme

Ruksolitinib er en janus-kinase-hemmer (JAK-hemmer) med selektivitet for isoformene JAK1 og JAK2. Intracellulær JAK-signaloverføring omfatter rekruttering av STATs (signal transducers and activators of transcription) til cytokinreseptorer, og etterfølgende modulering av genuttrykk. Autoimmun IFN $\gamma$  som produserer cytotoksiske T-lymfocytter antas å være direkte ansvarlig for ødeleggelsen av melanocytter ved vitiligo hos mennesker. Rekruttering av cytotoksiske lymfocytter til huslesjoner medieres via IFN $\gamma$ -avhengige kjemokiner, som CXCL10. Nedstrøms signalering av IFN $\gamma$  er JAK1/2-avhengig, og behandling med ruksolitinib reduserer CXCL10-nivået hos vitiligo-pasienter.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

To dobbeltblinde, randomiserte vehikkel-kontrollerte studier med identisk design (TRuE-V1 og TRuE-V2) omfattet til sammen 674 pasienter med vitiligo i ansiktet og total kroppoverflate med vitiligo (i og utenfor ansikt) som ikke overskred 10 % av BSA, med sykdomsutstrekning ved initiering fra 3,2 % til 10,1 % av BSA, fra 12 år og eldre (10,7 % av pasientene var fra 12 til 17 år og 6,7 % var 65 år eller eldre). Kvinner utgjorde 53,1 % av pasientene, 81,9 % av pasientene var hvite, 4,7 % var svarte og 4,2 % var asiatiske. De fleste pasientene hadde Fitzpatrick-hudtype III, IV, V eller VI (67,5 %).

I begge studiene ble pasientene randomisert 2:1 til behandling med ruksolitinib-krem eller vehikkel to ganger daglig i 24 uker med påvirket areal som ikke overskred 10 % av BSA, fulgt av ytterligere 28 ukers behandling med ruksolitinib-krem to ganger daglig for alle pasienter. Primært effektendepunkt var andelen av pasientene som oppnådde 75 % repigmentering iht. Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI75) for ansikt ved uke 24. Viktige sekundære endepunkter inkluderte andelen av pasientene som oppnådde 90 % repigmentering (F-VASI (F-VASI90)), 50 % bedring i Vitiligo Area Scoring Index (T-VASI50) for hele kroppen og Vitiligo Noticeability Scale (VNS)-score på 4 eller 5 (vitiligo “mye mindre merkbart” eller “ikke lenger merkbart”).

Repigmentering av behandlede vitiligo-lesjoner og ruksolitinib-krem i favør av vehikkel-krem ble observert for begge studiene, som vist ved statistisk signifikante forskjeller i responsraten for F-VASI75/90, T-VASI50 og VNS-score på 4 eller 5 ved uke 24 (tabell 2).

Forskjellen i behandlingseffekt i forhold til vehikkel oppstår numerisk så tidlig som uke 12. Fortsatt repigmentering som vurdert med VASI og VNS-score ble observert til og med uke 52 for pasienter som fikk påført ruksolitinib-krem to ganger daglig fra baseline. Andel av pasientene som oppnådde F-VASI75 i løpet av behandlingsperioden på 52 uker iht. sammenslåtte data fra studiene TRuE-V1 og TRuE-V2, er vist i figur 1.

Tilsvarende responser ved uke 52 ses for de som byttet over fra vehikkel til ruksolitinib (figur 1).

**Tabell 2: Prosentandel av pasienter med vitiligo som oppnådde det primære endepunktet og viktige sekundære endepunkter ved uke 24 (intent-to-treat)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Primære og sekundære resultater ble korrigert ved hjelp av multippel imputering.

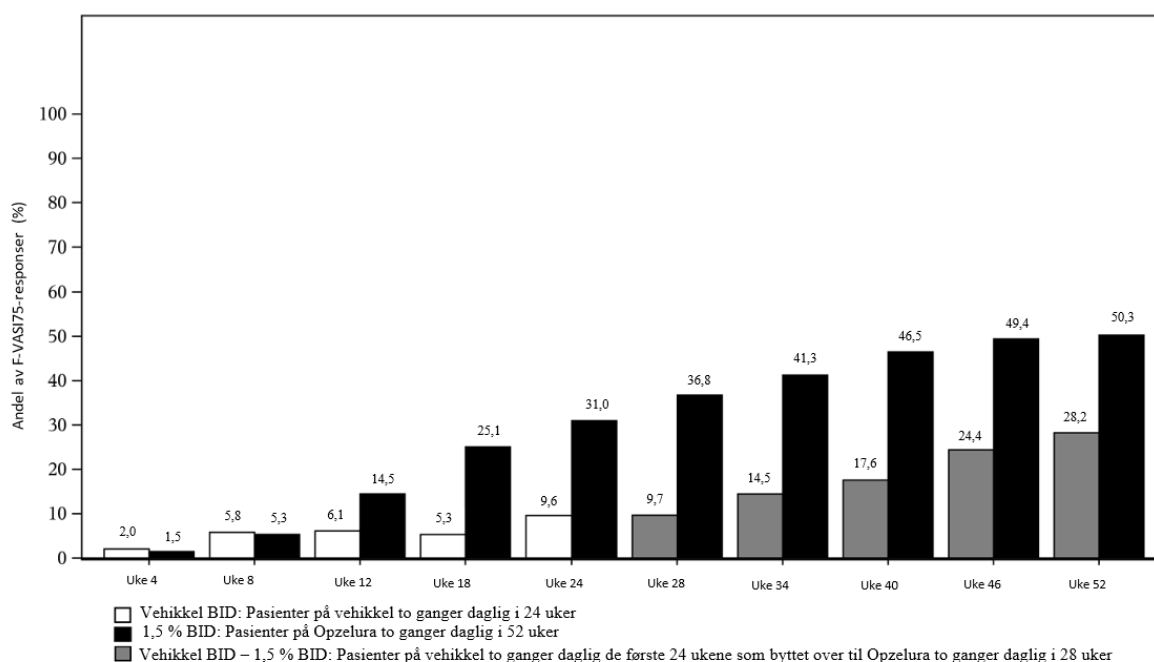
<sup>b</sup> p-verdi < 0,0001

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

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

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

**Figur 1: Andel av pasienter som oppnådde F-VASI75 i løpet av den 52 uker lange behandlingsperioden (Intent-to-treat) – sammenslåtte data fra studien TRuE-V1 og TRuE-V2**



Ved uke 52 var den observerte responsraten for F-VASI90, T-VASI50 og VNS henholdsvis 30,3 %, 51,1 %, og 36,3 % for den samlede ITT-populasjonen.

### Pediatrik populasjon

Til sammen 72 ungdommer (12–18 år; n = 55 ruksolitinib-krem, n = 17 vehikkel) ble inkludert i nøkkelstudiene. Ungdommer hadde samme responsrate i primære og viktige sekundære endepunkter ved 24 uker når de ble behandlet med ruksolitinib som voksne fr 18–65 år.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Opzelura i én eller flere undergrupper av den pediatrik populasjonen ved behandling av vitiligo (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Farmakokinetikken til ruksolitinib-krem ble undersøkt hos 429 pasienter med vitiligo fra 12 år og eldre (12,6 % var 12–17 år) med gjennomsnittlig  $\pm$  STD BSA-involvering på  $7,31 \pm 2,02$  % (variasjonsområde 3,2 % til 10,0 %). Deltakerne påførte ca.  $1,58 \text{ mg/cm}^2$  med ruksolitinib-krem (doseringsområdet var fra ca. 0,18 gram til 8,4 gram ruksolitinib-krem per påføring) på det samme hudområdet to ganger daglig i 24 uker.

Gjennomsnittlig  $\pm$  STD steady-state minimal plasmakonsentrasjoner var  $56,9 \pm 62,6$  nM med projisert  $AUC_{0-12t}$  ved  $683 \pm 751 \text{ t}^* \text{ nM}$ , som er ca. 25 % observert gjennomsnittlig  $AUC_{0-12t}$  ved steady state ( $2716 \text{ t}^* \text{ nM}$ ) etter oral administrasjon av 15 mg to ganger daglig hos friske deltakere. Gjennomsnittlig (geometrisk gjennomsnitt) topisk biotilgjengelighet for ruksolitinib-krem hos vitiligo-pasienter i de sammenslåtte dataene for de to fase 3-studiene var 9,72 % (5,78 %).



## Distribusjon

Basert på en *in vitro*-studie er ruksolitinib 97 % bundet til humane plasmaproteiner, hovedsakelig til albumin.

## Biotransformasjon

Ruksolitinib metaboliseres via CYP3A4 og i mindre grad via CYP2C9.

## Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for oralt administrert ruksolitinib er ca. 3 timer. Gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid for ruksolitinib etter topisk påføring av Opzelura ble estimert hos 9 voksne og ungdommer med atopisk dermatitt med  $\geq 25$  % BSA-involvering, og er ca. 116 timer, noe som gjenspeiler den lave absorpsjonshastigheten for legemidlet snarere enn eliminasjonshastigheten.

## Spesielle pasientgrupper

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Den estimerte AUC, som justeres for den farmakologiske aktiviteten til ruksolitinib pluss metabolitter, blir ca. fordoblet ved nyresykdom i slutfase (ESRD). Som et forsiktighetstiltak skal Opzelura ikke brukes hos pasienter med nyresykdom i slutfasen (ESRD) på grunn av manglende data om sikkerhet.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Selv om AUC økte etter oral administrasjon av ruksolitinib hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, var det ikke noen klar sammenheng mellom alvorlighetsgraden av nedsatt leverfunksjon og økningen i AUC. Spesielle doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke nødvendig.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ruksolitinib har blitt evaluert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet samt karsinogenitet etter oral administrasjon. Ytterligere studier har blitt utført etter dermal administrasjon hos minigriser og mus. Målorganer assosiert med den farmakologiske virkningen til ruksolitinib i studier med gjentatt dosering oralt, inkluderer beinmarg, perifert blod og lymfevev. Infeksjoner vanligvis forbundet med immunsuppresjon ble observert hos hunder. I toksisitetsstudier var marginer (basert på ubundet AUC) ved non-adverse-nivåer ca. 6 til 200 ganger større hos hann- og hunnrotter og 10 ganger større hos hunder, i forhold til systemisk eksponering observert hos pasienter med vitiligo som påførte 1,5 % ruksolitinib-krem to ganger daglig. Ugunstig reduksjon av blodtrykk sammen med økt hjerterefrekvens ble observert i en telemetristudie av hunder, og en ugunstig reduksjon av minuttvolum ble observert i en luftveisstudie på rotter. Marginene (basert på ubundet  $C_{max}$ ) ved non-adverse-nivå i hunde- og rottestudien var henholdsvis ca. 300 ganger større og 100 ganger større enn ved systemisk eksponering observert hos pasienter med vitiligo som påførte 1,5 % ruksolitinib-krem to ganger daglig. Ingen bivirkninger ble observert ved evaluering av de nevrofarmalogiske effektene av ruksolitinib hos rotter.

En 3-måneders dermalstudie ved gjentatt dosering viste en reduksjon av lymfocytter hos mus. Marginer (basert på ubundet AUC) ved non-adverse-nivåer var ca. 10 ganger større hos hannrotter og 24 ganger større hos hunnrotter, i forhold til systemisk eksponering observert hos pasienter med vitiligo som påførte 1,5 % ruksolitinib-krem to ganger daglig. Non-adverse reduksjon av perifere lymfocytter ble også observert hos minigriser i en 9-måneders studie av dermal toksisitet. Marginer (basert på ubundet AUC) ved non-adverse-nivåer var ca. 3 ganger større hos minigriser, i forhold til systemisk eksponering observert hos pasienter med vitiligo som påførte 1,5 % ruksolitinib-krem to ganger daglig. Denne effekten ble ikke observert i en 3 måneders studie av dermal toksisitet hos minigriser. Det ble ikke funnet noen tegn på systemisk toksisitet hos Göttingen-minigriser etter topisk administrasjon av 1,5 % ruksolitinib-krem to ganger daglig i opptil 9 måneder.

I studier av unge rotter førte oral administrering av ruksolitinib til effekter på vekst og benmål. Redusert benvekst ble observert ved doser  $\geq 5$  mg/kg/dag når behandling startet dag 7 etter fødsel (sammenlignbart med nyfødt menneskebarn) og  $\geq 15$  mg/kg/dag når behandlingen startet 14 eller 21 dager etter fødselen (sammenlignbart med menneskebarn på 1–3 år). Det ble observert frakturer og rotter ble avlivet tidlig ved doser på  $\geq 30$  mg/kg/dag når behandlingen ble startet på dag 7 etter fødselen. Basert på ubundet AUC var eksponeringen ved NOAEL (no observed adverse effect level) hos unge rotter behandlet så tidlig som dag 7 etter fødselen, ca. 20 ganger høyere enn hos voksne pasienter med vitiligo, mens redusert benvekst og frakturer forekom ved eksponering som var 22 til 150 ganger høyere enn hos voksne pasienter med vitiligo. Effektene var generelt alvorligere hos hanner og når administrering startet tidligere i den postnatale perioden. Bortsett fra benutviklingen var effektene av ruksolitinib hos unge rotter tilsvarende som hos voksne rotter. Unge rotter er mer utsatte for ruksolitinib-toksisitet enn voksne rotter.

I embryoføtale utviklingsstudier førte oral administrasjon av ruksolitinib hos rotter og kaniner under drektighet til redusert fostervekt og økt post-implantasjons-tap ved doser forbundet med toksisitet hos moren. Det var ingen tegn på teratogene effekter hos rotter og kaniner. Marginer (basert på ubundet AUC) ved non-adverse nivåer for utviklingstoksisitet hos rotter var ca. 25 ganger større enn den systemiske eksponeringen observert hos pasienter som påførte 1,5 % ruksolitinib-krem to ganger daglig. Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet av oral ruksolitinib hos hann- eller hunnrotter. I en pre- og postnatal utviklingsstudie ble det observert en litt lengre drektighetsperiode, redusert antall implantasjonssteder og redusert antall fødte valper. Hos valpene ble det observert redusert gjennomsnittlig fødselsvekt og en kort periode med redusert gjennomsnittlig vektøkning. Hos diegivende rotter ble ruksolitinib og/eller metabolitter funnet i 13 ganger høyere konsentrasjon i melken enn i morens plasma. Ruksolitinib var ikke mutagent eller klastogent. Ruksolitinib viste ingen karsinogenitet etter topisk administrasjon hos mus eller etter oral administrasjon hos Sprague-Dawley-rotter og Tg.rasH2-mus.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Butylert hydroksytoluen (som en antioksidant i parafin, hvit myk) (E321)  
Cetylalkohol  
Dimetikon (E900)  
Dinatriumedetat (E385)  
Selvemulgerende glycerylstearat  
Makrogol  
Mellomlange triglyserider  
Metylparahydroksybenzoat (E218)  
Parafin (E905), flytende lett  
Parafin (E905), hvit myk  
Fenoksyetanol  
Polysorbat 20 (E432)  
Propylenglykol (E1520)

Propylparahydroksybenzoat  
Renset vann  
Stearylalkohol  
Xantangummi (E415)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

21 måneder

Etter anbrudd av pakningen: 6 måneder.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminiumstube med innvendig lakkbelegg og med punkteringshette av polypropylen.

Tube på 100 g. Én tube per kartong.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1726/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)/EC og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Opzelura 15 mg/g krem  
ruxolitinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 g med krem inneholder 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Butylert hydroksytoluen (E321), cetylalkohol, dimetikon (E900), dinatriumedetat (E385), glycerylstearat, parafin (E905), makrogol, mellomlange triglyserider, metylparahydroksybenzoat (E218), fenoksyetanol, polysorbat 20 (E432), propylenglykol (E1520), propylparahydroksybenzoat, rensert vann, stearylalkohol og xantangummi (E415).

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Krem

1 tube (100 g)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til bruk på huden

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1726/001      1 tube (100 g)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Opzelura

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****TUBE (tube med trykk eller etikett) (100 g)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Opzelura 15 mg/g krem  
ruxolitinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 g med krem inneholder 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

E321, cetylalkohol, E900, E385, glycerylstearat, E905, makrogol, mellomlange triglyserider, E218, fenoksyetanol, E432, E1520, propylparahydroksybenzoat, rensset vann, stearylalkohol og E415.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Krem

100 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til bruk på huden

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

**EXP**

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Opzelura 15 mg/g krem** ruksolitinib (ruxolitinib)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Opzelura er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Opzelura
3. Hvordan du bruker Opzelura
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Opzelura
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Opzelura er og hva det brukes mot**

Opzelura inneholder virkestoffet ruksolitinib. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles janus-kinase-hemmere.

Opzelura brukes på huden for å behandle vitiligo som involverer ansiktet hos voksne og ungdommer fra 12 år. Vitiligo er en autoimmun sykdom hvor kroppens immunsystem angriper cellene som produserer hudpigmentet melanin. Dette forårsaker et tap av melanin som fører til flekker av lys rosa eller hvit hud. Ved vitiligo reduserer ruksolitinib immunsystemets aktivitet mot de melaninproduserende cellene slik at huden produserer pigment og får tilbake sin normale farge.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Opzelura**

##### **Bruk ikke Opzelura**

- dersom du er allergisk overfor ruksolitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller ammer.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Opzelura.

Opzelura skal ikke brukes på lepper, øyne munn eller vagina. Hvis du skulle få krem på noen av disse områdene ved et uhell, tørk grundig av og/eller skyll av kremen med vann.

##### **Barn under 12 år**

Opzelura skal ikke gis til barn under 12 år fordi det ennå ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

##### **Andre legemidler og Opzelura**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av Opzelura samtidig med andre legemidler på den berørte huden er ikke anbefalt siden det ikke har vært utført studier på dette.

Etter påføring av Opzelura, vent minst 2 timer før du påfører andre legemidler, solkrem eller kroppskremer/-oljer på samme hudområde.

### **Graviditet og amming**

Opzelura skal ikke brukes av gravide eller ammende kvinner, siden dette ikke har blitt undersøkt. Hvis du er kvinne og kan få barn, må du bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 4 uker etter at Opzelura er påført for siste gang.

Det er ikke kjent om ruksolitinib utskilles i morsmelk etter påføring på huden. Effektene av dette legemidlet på spedbarn som ammes er ikke kjent. Opzelura skal derfor ikke brukes hvis du ammer eller planlegger å gjøre dette. Du kan begynne å amme ca. fire uker etter at du har påført Opzelura for siste gang.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er usannsynlig at Opzelura vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Opzelura inneholder propylenglykol, cetylalkohol, stearylalkohol, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat og butylert hydroksytoluen**

- Dette legemidlet inneholder 150 mg propylenglykol (E1520) for hvert gram med krem, noe som kan forårsake hudirritasjon.
- Cetylalkohol og stearylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem).
- Metyl parahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).
- Butylert hydroksytoluen (E321) kan gi lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt) eller irritasjon i øyne og slimhinner.

## **3. Hvordan du bruker Opzelura**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Anbefalt dose**

- Påfør et tynt lag med krem to ganger daglig på berørte områder av huden. La det alltid gå minst 8 timer mellom to påføringer.
- Kremen skal ikke brukes på mer enn 10 % (en tidel) av kroppen din. Dette overflateområdet tilsvarer ti ganger håndflaten på én hånd med fem fingre.

### **Bruksmåte**

- Dette legemidlet skal kun brukes på huden.
- Det skal ikke påføres på andre hudoverflater enn det legen har forklart.
- Vask hendene etter at du har påført dette legemidlet, med mindre du behandler hendene dine. Hvis noen andre påfører dette legemidlet på deg, skal de vaske hendene etter påføringen.
- Unngå å vaske huden i minst 2 timer etter påføring av Opzelura.

### **Bruksvarighet**

Legen din vil bestemme hvor lenge du skal bruke kremen.

Det anbefales å bruke den i minst 6 måneder, men tilfredsstillende behandling kan kreve over 12 måneder.

Ikke bruk mer enn to tuber på 100 gram i måneden.

### **Dersom du tar for mye av Opzelura**

Tørk av overflødig krem hvis dette skjer.

### **Dersom du har glemt å ta Opzelura**

Hvis du glemmer å påføre kremen til planlagt tid, gjør det snart du husker det, og fortsett deretter med den vanlige doseringsplanen. Hvis den neste dosen er planlagt innen 8 timer, skal du imidlertid hoppe over dosen du glemte.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger har vært rapportert ved behandling med Opzelura:

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- kviser på påføringsstedet

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Opzelura**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tuben og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Når tuben er åpnet, må kremen brukes innen 6 måneder, men ikke etter utløpsdatoen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Opzelura**

- Virkestoff er ruksolitinib.  
Ett gram med krem inneholder 15 mg ruksolitinib.
- Andre innholdsstoffer er butylert hydroksytoluen (E321), cetylalkohol, dimetikon (E900), dinatriumedetat (E385), glycerylstearat, parafin (E905), makrogol, mellomlange triglyserider, metylparahydroksybenzoat (E218), fenoksyetanol, polysorbat 20 (E432), propylenglykol (E1520), propylparahydroksybenzoat, rensset vann, stearylalkohol og xantangummi (E415).

Se avsnitt 2, "Opzelura inneholder propylenglykol, cetylalkohol, stearylalkohol, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat og butylert hydroksytoluen".

### **Hvordan Opzelura ser ut og innholdet i pakningen**

Opzelura-krem har hvit til off-white farge og leveres i en aluminiumstube som inneholder 100 g krem. Det er én tube per eske.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>