

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Opzelura 15 mg/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako fosfát).

Pomocné látky so známym účinkom

propylénglykol (E1520), 150 mg/g krému,
cetylalkohol, 30 mg/g krému,
stearylalkohol, 17,5 mg/g krému,
metyl-parahydroxybenzoát (E218), 1 mg/g krému,
propyl-parahydroxybenzoát, 0,5 mg/g krému,
butylhydroxytoluén (ako antioxidant v parafíne, biely, mäkký) (E321).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém

Biely až sivobiely krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Opzelura je indikovaná na liečbu nesegmentálneho vitiliga s postihnutím tváre u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Opzelurou majú začať a majú ju viesť lekári so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou nesegmentálneho vitiliga.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je tenká vrstva krému aplikovaná dvakrát denne na depigmentované oblasti kože v rozsahu maximálne 10 % povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA) s minimálne 8 hodinami medzi dvoma aplikáciami krému s ruxolitinibom. 10 % BSA predstavuje oblasť veľkosti 10-násobku dlane s 5 prstami.

Za mesiac sa nemajú použiť viac ako dve tuby s obsahom 100 g.

Uspokojivá repigmentácia môže vyžadovať dlhšiu ako 24-týždňovú liečbu. Ak je v 52. týždni repigmentácia liečených oblastí menej ako 25 %, má sa zvažovať ukončenie liečby.

Nie je potrebné zvažovať postupné ukončenie liečby.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne štúdie s krémom ruxolitiniibu. Avšak kvôli obmedzenej systémovej expozícii nie je u pacientov s poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne štúdie s krémom ruxolitiniibu. Avšak kvôli obmedzenej systémovej expozícii nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná úprava dávky. Kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti sa ako preventívne opatrenie nemá krém ruxolitiniibu používať u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu.

Starší pacienti

Do klinických štúdií s Opzelurou pri liečbe vitiliga bol zaradený obmedzený počet pacientov vo veku 65 rokov a starších na stanovenie toho, či reagujú inak ako mladší jedinci (pozri časť 5.1). U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

U dospievajúcich (12-17 rokov) je dávkovanie rovnaké ako u dospelých.

Bezpečnosť a účinnosť krému ruxolitiniibu u detí vo veku do 12 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Krém je určený len na dermálne použitie.

Najmenej 2 hodiny po aplikácii krému ruxolitiniibu sa treba vyhnúť umývaniu liečenej kože.

Krém sa nemá aplikovať na pery, aby sa zabránilo jeho požitiu.

Pacientov treba poučiť, aby si po aplikácii krému umyli ruky, ak ruky nie sú liečenou oblasťou. Ak pacientovi aplikuje krém niekto iný, má si po aplikácii umyť ruky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krém nie je určený na očné, perorálne ani intravaginálne použitie (pozri časť 4.2). V prípade náhodnej expozície očí alebo slizníc sa má krém dôkladne utrieť a/alebo opláchnuť vodou.

Dlhodobá bezpečnosť

Bezpečnostný profil dlhodobého používania krému s obsahom ruxolitiniibu na liečbu vitiliga nie je známy. Krém s obsahom ruxolitiniibu sa má používať na čo najmenšej potrebnej oblasti kože a nemajú sa prekročiť odporúčania pre dávkovanie (časť 4.2).

Nemelanómová rakovina kože

U pacientov liečených lokálne aplikovaným ruxolitiniibom sa hlásili prípady nemelanómovej rakoviny kože (Non-Melanoma Skin Cancers, NMSCs), predovšetkým karcinómy bazálnych buniek. Väčšina z týchto pacientov mala rizikové faktory ako je predchádzajúca fototerapia alebo NMSC. Príčinný vzťah s lokálne aplikovaným ruxolitiniibom sa nestanovil. Odporúčajú pravidelné kožné vyšetrenia u všetkých pacientov, predovšetkým u pacientov s rizikovými faktormi.

Pomocné látky so známym účinkom

Propylénglykol

Tento liek obsahuje 150 mg propylénglykolu (E1520) v jednom grame krému, ktorý môže vyvolať podráždenie kože.

Cetylalkohol a stearylalkohol

Tento liek obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol, ktoré môžu vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

Parahydroxybenzoáty

Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Butylhydroxytoluén

Tento liek obsahuje butylhydroxytoluén (E321), ktorý môže vyvolať mieste kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s lokálne aplikovaným ruxolitiniibom.

Potenciál interakcií s ruxolitiniibom sa z dôvodu obmedzenej systémovej expozície po lokálnej aplikácii považuje za nízky.

Na základe údajov *in vitro* sa ruxolitiniib vylučuje predovšetkým prostredníctvom metabolizmu cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). V špeciálnych klinických farmakologických štúdiách, ktoré zahŕňali súbežné podávanie silných alebo stredne silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A4, sa hodnotil interakčný potenciál s perorálne podávaným ruxolitiniibom. Plazmatická hodnota AUC je približne dvojnásobná pri súbežnom podávaní silného inhibítora CYP3A4, zatiaľ čo pri súbežnom podávaní stredne silného inhibítora CYP3A4 sa pozorovalo len mierne zvýšenie.

Používanie krému s obsahom ruxolitiniibu v kombinácii s inými lokálne aplikovanými liekmi používanými na liečbu vitiliga sa nehodnotilo a súbežná aplikácia na rovnakú oblasť kože sa neodporúča.

Iné lokálne používané lieky používané na liečbu iných ochorení na rovnakej oblasti kože sa majú aplikovať minimálne 2 hodiny po aplikácii krému s obsahom ruxolitiniibu. To platí aj pre používanie opaľovacích krémov a emoliencií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 4 týždne po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ruxolitinibu u gravidných žien. Údaje týkajúce sa systémovej absorpcie lokálne aplikovaného ruxolitinibu počas gravidity nie sú k dispozícii. Môžu sa vyskytovať aj individuálne faktory (napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné používanie), ktoré prispievajú k zvýšenej systémovej expozícii.

Štúdie na zvieratách preukázali, že ruxolitinib je po perorálnom podaní embryotoxický a fetotoxický. U potkanov ani králikov sa nepozorovala teratogenita (pozri časť 5.3). Opzelura je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o prítomnosti ruxolitinibu v ľudskom mlieku, účinkoch na dojčené dieťa ani účinkoch na tvorbu mlieka po lokálnej aplikácii Opzelury. Po perorálnom podaní ruxolitinibu laktujúcim potkanom boli ruxolitinib a/alebo jeho metabolity v mlieku prítomné v 13-násobne vyššej koncentrácii, ako je plazmatická koncentrácia u matky. V štúdiách na mladých potkanoch viedlo perorálne podávanie ruxolitinibu k dopadom na rast a rozmery kostí (pozri časť 5.3). Opzelura je kontraindikovaná počas dojčenia (pozri časť 4.3) a liečba sa musí ukončiť približne 4 týždne pred začatím dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ruxolitinibu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách na nepozoroval žiadny účinok perorálne podávaného ruxolitinibu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Krém s obsahom ruxolitinibu nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou je akné na mieste aplikácie (5,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené pod nadpismi frekvencií s ako prvou najvyššou frekvenciou podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	akné na mieste aplikácie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po dermálnom použití je nepravdepodobné. Ak sa aplikovalo príliš veľa krému, nadbytok sa dá utrieť.

V prípadoch náhodnej expozície očí, ústnej sliznice či intravaginálnej expozície sa má krém dôkladne utrieť a/alebo opláchnuť vodou (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, liečivá na dermatitídy s výnimkou kortikosteroidov, ATC kód: D11AH09

Mechanizmus účinku

Ruxolitinib je inhibítor Janusovej kinázy (JAK) so selektivitou izoforiem JAK1 a JAK2. Intracelulárna signalizácia JAK zahŕňa aktiváciu STAT (signálne transduktory a aktivátory transkripcie) na cytokínových receptoroch a nadväzujúcu moduláciu génovej expimácie. Predpokladá sa, že autoimunitné IFN γ produkujúce cytotoxické T-lymfocyty priamo zodpovedajú za deštrukciu melanocytov pri vitiligu u ľudí. Aktivácia cytotoxických lymfocytov na koži s léziami je sprostredkovaná cytokínmi závislými od IFN γ , ako je CXCL10. „Downstream“ signalizácia IFN γ je závislá od JAK1/2 a liečba ruxolitinibom znižuje hladiny CXCL10 u pacientov s vitiligom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Do dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, nosičom kontrolovaných štúdií s identickým dizajnom (TRuE-V1 a TRuE-V2) bolo zaradených celkom 674 pacientov s vitiligom na tvári a celkovou telesnou oblasťou postihnutou vitiligom (na tvári a ostatných častiach tela) nepresahujúcou 10 % BSA, s rozšírením ochorenia na začiatku štúdie v rozsahu od 3,2 % do 10,1 % BSA, vo veku 12 rokov a starších (10,7 % pacientov bolo vo veku 12 až 17 rokov a 6,7 % bolo vo veku 65 rokov a starších). Ženy tvorili 53,1 % pacientov, 81,9 % pacientov boli belosi, 4,7 % černosi a 4,2 % Ázijci. Väčšina pacientov mala typ pleti podľa Fitzpatrickovej škály III, IV, V alebo VI (67,5 %).

V oboch štúdiách pacientov randomizovali v pomere 2:1 na liečbu krémom ruxolitinibu alebo aplikáciu nosiča dvakrát denne počas 24 týždňov s postihnutou BSA neprekračujúcou 10 %, po nich nasledovalo ďalších 28 týždňov liečby krémom ruxolitinibu dvakrát denne. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí dosiahli 75 % repigmentácie v tvárovom indexe skórovania oblasti postihnutej vitiligom (Facial Vitiligo Area Scoring Index, F-VASI75) v 24. týždni. Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli 90 % repigmentácie v F-VASI (F-VASI90), 50 % zlepšenie celkového telového indexu skórovania oblasti postihnutej vitiligom (Total body Vitiligo Area Scoring Index, T-VASI50) a skóre stupnice nápadnosti vitiliga (Vitiligo Noticeability Scale, VNS) 4 z 5 (vitiligo „oveľa menej nápadné“ alebo „už nenápadné“).

V oboch štúdiách sa pozorovala repigmentácia liečených lézií vitiliga a superiorita krému s obsahom ruxolitinibu nad nosičovým krémom, ako preukázali štatisticky významné rozdiely v mierach odpovede na F-VASI75/90, T-VASI50 a skóre VNS 4 z 5 v 24. týždni (tabuľka 2).

Rozdiel v liečebnom účinku oproti nosiču sa numericky objavil už v 12. týždni. Pokračujúca repigmentácia hodnotená podľa stupnice VASI a VNS sa pozorovala do 52. týždňa u pacientov, ktorí od začiatku štúdie nepretržite pokračovali v aplikovaní krému s obsahom ruxolitinibu dvakrát denne. Podiely pacientov, ktorí dosiahli F-VASI75 počas 52-týždňového liečebného obdobia v združených údajoch zo štúdií TRuE-V1 a TRuE-V2, sú zobrazené na obrázku 1.

Podobné odpovede na liečbu v 52. týždni sa pozorovali u pacientov, ktorí prešli z nosiča na ruxolitiniib (obrázok 1).

Tabuľka 2: Percento pacientov s vitiligom, ktorí dosiahli primárny a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele v 24. týždni (Intent-To-Treat)^a

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

^a Primárne a kľúčové sekundárne výsledky sa upravili metódou viacnásobnej imputácie.

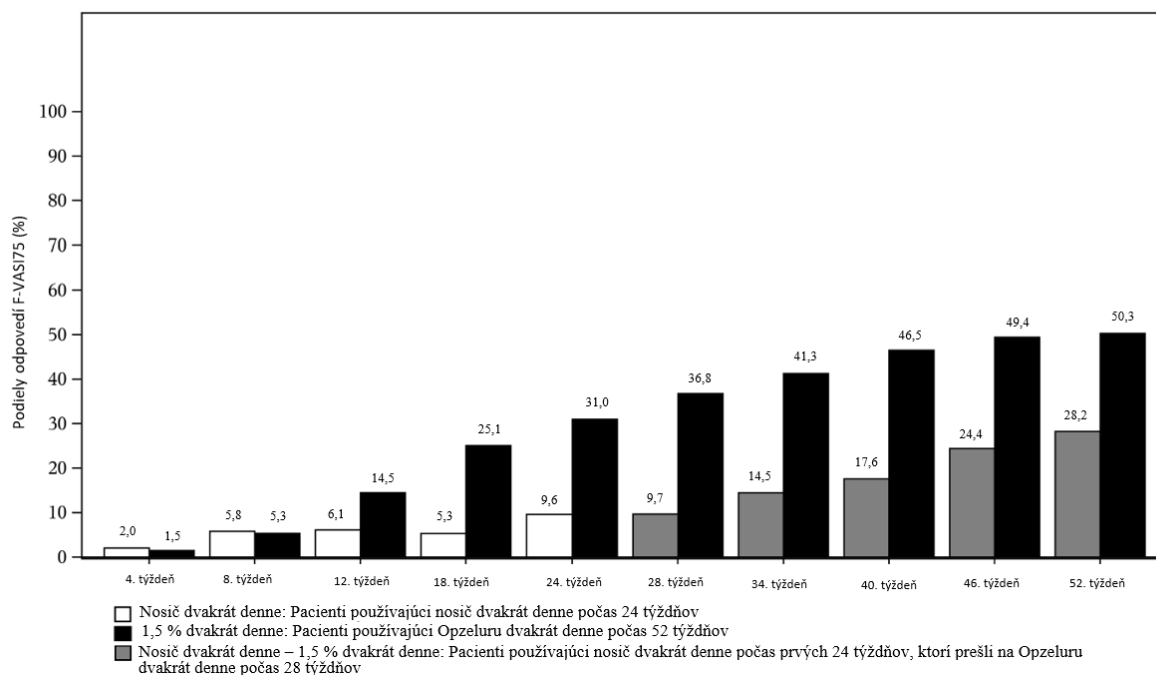
^b Hodnota $p < 0,0001$

^c Hodnota $p < 0,001$

^d Hodnota $p < 0,005$

^e Hodnota $p < 0,01$

Obrázok 1: Podiel pacientov, ktorí dosiahli F-VASI75 počas 52-týždňového liečebného obdobia (Intent-To-Treat) – združené údaje zo štúdií TRuE-V1 a TRuE-V2



V 52. týždni sa v združenej populácii ITT pozorovala miera odpovede na F-VASI90, T-VASI50 a VNS 30,3 %, 51,1 % a 36,3 % v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Do pivotných štúdií sa zaradilo celkom 72 dospelých (12-18 rokov, n = 55 krém s ruxolitiniibom, n = 17 nosič). Dospelí liečení ruxolitiniibom preukázali rovnaké miery odpovede v primárnych a kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch v 24. týždni ako dospelí vo veku 18-65 rokov. Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Opzelurou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu vitiliga (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti krému s ruxolitiniibom sa skúmali u 429 jedincov s vitiligom vo veku 12 rokov a starších (12,6 % bolo vo veku 12-17 rokov) s priemerným \pm STD postihnutím BSA $7,31 \pm 2,02$ % (rozsah 3,2 % až 10,0 %). Jedinci si aplikovali približne $1,58 \text{ mg/cm}^2$ krému ruxolitiniibu (rozsah dávky bol približne 0,18 gramov až 8,4 gramov krému ruxolitiniibu na jednu aplikáciu) na rovnaké oblasti kože dvakrát denne počas 24 týždňov.

Priemerná \pm STD minimálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave bola $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$ s premietnutou hodnotou $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$, čo je približne 25 % pozorovanej priemernej hodnoty $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ v rovnovážnom stave ($2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$) po podávaní 15 mg dvakrát denne zdravým účastníkom. Priemerná (geometrický priemer) lokálna biologická dostupnosť krému ruxolitiniibu u účastníkov s vitiligom v združených údajoch dvoch štúdií fázy 3 bola 9,27 % (5,78 %).

Distribúcia

Na základe štúdie *in vitro* sa ruxolitiniib viaže z 97 % na ľudské plazmatické proteíny, najviac na albumín.

Biotransformácia

Ruxolitinib sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere prostredníctvom CYP2C9.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie perorálne podaného ruxolitinibu je približne 3 hodiny. Priemerný zjavný koncový polčas ruxolitinibu po lokálnej aplikácii Opzelury sa odhadoval u 9 dospelých a dospievajúcich pacientov s $\geq 25\%$ postihnutím BSA atopickou dermatitídou a je to približne 116 hodín, čo odzrkadľuje skôr pomalú absorpciu lieku ako rýchlosť eliminácie lieku.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Odhadovaná hodnota AUC upravená na farmakologickú aktivitu ruxolitinibu a metabolitov sa v prípade ochorenia obličiek v konečnom štádiu (End Stage Renal Disease, ESRD) zvyšuje približne dvojnásobne. Kvôli chýbajúcim údajom týkajúcim sa bezpečnosti sa ako preventívne opatrenie Opzelura nemá používať u pacientov s ESRD.

Porucha funkcie pečene

Aj keď bola hodnota AUC po perorálnom podaní ruxolitinibu pacientom s poruchou funkcie pečene zvýšená, neexistoval jasný vzťah medzi závažnosťou poruchy funkcie pečene a zvýšením hodnoty AUC. Odporúčanie pri dávkovaní u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ruxolitinib sa hodnotil vo farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a karcinogenity po perorálnom podaní. Dodatočné štúdie sa vykonali po dermálnej aplikácii u miniprasiat a myší. Cieľové orgány spojené s farmakologickým účinkom ruxolitinibu v štúdiách s opakovaným perorálnym podávaním zahŕňajú kostnú dreň, periférne krvné a lymfoidné tkanivá. U psov sa zaznamenali infekcie všeobecne súvisiace s imunosupresiou. Hraničné hodnoty expozície (na základe hodnoty AUC neviazaného lieku) na úrovni hladín bez pozorovaného nepriaznivého účinku v štúdiách chronickej toxicity boli približne 6- a 200-násobne vyššie u samcov a samíc potkanov a 10-násobne vyššie u psov, ako je systémová expozícia pozorovaná u pacientov s vitiligom, ktorí si aplikovali 1,5 % krém ruxolitinibu dvakrát denne. V telemetrickej štúdii sa u psov zaznamenal nežiaduci pokles krvného tlaku spolu so zrýchlením tepu a v respiračnej štúdii na potkanoch sa zaznamenal nežiaduci pokles v minútovom objeme. Hraničné hodnoty (na základe hodnoty C_{max} neviazaného lieku) na úrovni hladín bez pozorovaného nepriaznivého účinku v štúdiách na psoch a potkanoch boli približne 300-násobne a 100-násobne vyššie, v uvedenom poradí, ako je systémová expozícia pozorovaná u pacientov s vitiligom, ktorí si aplikovali 1,5 % krém ruxolitinibu dvakrát denne. V hodnotení neurofarmakologických účinkov ruxolitinibu u potkanov sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky.

3-mesačná štúdia opakovaného dermálneho podávania odhalila znížený počet lymfocytov u myší. Hraničné hodnoty (na základe hodnoty AUC neviazaného lieku) na úrovni hladín bez pozorovaného nepriaznivého účinku boli približne 10-násobne vyššie u samcov a 24-násobne vyššie u samíc myší, ako je systémová expozícia pozorovaná u pacientov s vitiligom, ktorí si aplikovali 1,5 % krém s ruxolitinibom dvakrát denne. V 9-mesačnej štúdii toxicity po dermálnom použití sa u miniprasiat tiež zaznamenalo zníženie počtu periférnych lymfocytov bez pozorovaného nepriaznivého účinku. Hraničné hodnoty (na základe hodnoty AUC neviazaného lieku) na úrovni hladín bez pozorovaného nepriaznivého účinku boli približne 3-násobne vyššie ako je systémová expozícia pozorovaná u pacientov s vitiligom, ktorí si aplikovali 1,5 % krém ruxolitinibu dvakrát denne. Tento účinok sa nepozoroval v 3-mesačnej štúdii toxicity po dermálnom použití u miniprasiat. Po lokálnom podaní liekovej formy 1,5 % krému ruxolitinibu dvakrát denne po dobu až 9 mesiacov sa nepozoroval žiadny dôkaz systémovej toxicity u miniprasiat rasy Gottingen.

V štúdiách na mladých potkanoch viedlo perorálne podávanie ruxolitínibu k vplyvu na rast a rozmery kostí. Znížený rast kostí sa pozoroval pri dávkach ≥ 5 mg/kg/deň, ak sa liek začal podávať 7. deň po narodení (porovnateľné s novorodencom človeka) a ≥ 15 mg/kg/deň, ak sa podávanie začalo 14. alebo 21. deň po narodení (porovnateľné s dieťaťom človeka vo veku 1-3 roky). Pri dávkach ≥ 30 mg/kg/deň sa pozorovali fraktúry a predčasné usmrtenie u potkanov, ak sa liečba začala v 7. deň po narodení. Na základe hodnoty AUC neviazaného lieku bola expozícia na úrovni hladiny bez pozorovaného nepriaznivého účinku (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) u mladých potkanov, ktorým sa liek podával už 7. deň po narodení, približne 20-násobne vyššia ako u dospelých pacientov s vitiligom, zatiaľ čo znížený rast kostí a fraktúry sa vyskytli pri expozíciách 22- až 150-násobne vyšších ako u dospelých pacientov s vitiligom, v uvedenom poradí. Účinky boli vo všeobecnosti závažnejšie u samcov a ak sa podávanie začalo v skoršom období po narodení. Okrem dopadu na vývoj kostí boli účinky ruxolitínibu u mladých potkanov podobné ako u dospelých potkanov. Mladé potkany sú na toxicitu spôsobenú ruxolitínibom citlivejšie ako dospelé potkany.

V štúdiách embryofetálneho vývoja viedlo perorálne podávanie ruxolitínibu potkanom a králikom počas gravidity k zníženej hmotnosti plodov a zvýšenej poimplantačnej strate pri dávkach spojených s toxicitou u matiek. U potkanov a králikov neexistovali dôkazy teratogénnych účinkov. Hraničné hodnoty (na základe hodnoty AUC neviazaného lieku) na úrovni hladín bez pozorovaného nepriaznivého účinku v štúdiách vývojovej toxicity na potkanoch boli približne 25-násobne vyššie ako je systémová expozícia pozorovaná u pacientov s vitiligo, ktorí si aplikovali 1,5 % krém s ruxolitínibom dvakrát denne. Nezaznamenali sa žiadne účinky perorálne podávaného ruxolitínibu na fertilitu u samcov ani samíc potkanov. V štúdiách pre- a postnatálneho vývoja sa pozorovalo mierne predĺžené obdobie gravidity, znížený počet implantačných miest a znížený počet vrhnutých mláďat. U mláďat sa pozorovala znížená začiatočná telesná hmotnosť a krátke obdobie zníženého priemerného nárastu telesnej hmotnosti. U laktujúcich potkanov sa ruxolitínib a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka v koncentrácii 13-násobne vyššej ako je plazmatická koncentrácia u matky. Ruxolitínib nebol mutagénny ani klastogénny. Ruxolitínib nepreukazoval karcinogénny potenciál po lokálnom podávaní u myši ani po perorálnom podávaní u Sprague-Dawley potkanov a Tg.rasH2 myši.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

butylhydroxytoluén (ako antioxidant v parafíne, biely, mäkký) (E321)
cetylalkohol
dimetikón (E900)
edetát disodný (E385)
samoemulgujúci glycerol-stearát
makrogol
triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom
metyl-parahydroxybenzoát (E218)
parafín (E905), tekutý, ľahký
parafín (E905), biely, mäkký
fenoxyetanol
polysorbát 20 (E432)
propylénglykol (E1520)
propyl-parahydroxybenzoát
čistená voda
stearylalkohol
xantánová guma (E415)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov

Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba s vnútorným lakovým potťahom a s polypropylénovým prepichovacím viečkom.

Tuba s obsahom 100 g. Jedna tuba v každej škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1726/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajšia škatuľa****1. NÁZOV LIEKU**

Opzelura 15 mg/g krém
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 g krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Butylhydroxytoluén (E321), cetylalkohol, dimetikón (E900), edetát disodný (E385), glycerol-stearát, parafín (E905), makrogol, triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, metyl-parahydroxybenzoát (E218), fenoxietanol, polysorbát 20 (E432), propylénglykol (E1520), propyl-parahydroxybenzoát, čistená voda, stearylalkohol a xantánová guma (E415).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Krém

1 tuba (100 g)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dermálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Opzelura

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

TUBA (vytlačení text na tube alebo označenie) (100 g)

1. NÁZOV LIEKU

Opzelura 15 mg/g krém
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 g krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

E321, cetylalkohol, E900, E385, glycerol-stearát, E905, makrogol, triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, E218, fenoxietanol, E432, E1520, propyl-parahydroxybenzoát, čistená voda, stearylalkohol a E415.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Krém

100 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dermálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia: pre používateľa

Opzelura 15 mg/g krém ruxolitinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Opzelura a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Opzeluru
3. Ako používať Opzeluru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Opzeluru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Opzelura a na čo sa používa

Opzelura obsahuje liečivo ruxolitinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory Janusovej kinázy.

Opzelura sa používa na liečbu vitiliga na koži s postihnutím tváre u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov. Vitiligo je autoimunitné ochorenie, pri ktorom imunitný systém tela napáda bunky, ktoré produkujú kožný pigment melanín. To spôsobuje stratu melanínu, čo vedie k flákom bledej ružovej alebo bielej farby pokožky. Pri vitiligu znižuje ruxolitinib aktivitu imunitného systému voči bunkám produkujúcim melanín, čo umožňuje koži vytvárať pigment a znovu získať normálnu farbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Opzeluru

Nepoužívajte Opzeluru

- ak ste alergický na ruxolitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Opzeluru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Opzelura nie je určená na pery, do očí a úst alebo do pošvy. Ak sa krém náhodou dostane do týchto oblastí, dôkladne ho utrite a/alebo opláchnite krémom vodou.

Deti do 12 rokov

Opzeluru nepodávajú deťom mladším ako 12 rokov, pretože ju v tejto vekovej skupine neskúmali.

Iné lieky a Opzelura

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Opzelury súčasne s inými liekmi na postihnutej koži sa neodporúča, pretože sa to neskúmalo.

Po aplikovaní Opzelury počkajte aspoň 2 hodiny predtým, ako budete na rovnakú oblasť kože aplikovať iné lieky, opaľovací krém alebo telové krémy/oleje.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotné ani dojčiace ženy nemajú používať Opzeluru, pretože sa to neskúmalo. Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby a počas 4 týždňov po poslednej aplikácii Opzelury používať účinnú antikoncepciu.

Nie je známe, či ruxolitínib po aplikácii na kožu prechádza do materského mlieka. Účinky tohto lieku na dojčené deti nie sú známe, preto Opzeluru nepoužívajte, ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť. Dojčiť môžete začať približne štyri týždne po poslednej aplikácii Opzelury.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Opzelura bude mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Opzelura obsahuje propylénglykol, cetylalkohol, stearylalkohol, metyl-parahydroxybenzoát, propyl-parahydroxybenzoát a butylhydroxytoluén

- Tento liek obsahuje 150 mg propylénglykolu (E1520) v jednom grame krému, čo môže vyvolať podráždenie kože.
- Cetylalkohol a stearylalkohol môžu vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).
- Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).
- Butylhydroxytoluén (E321) môže vyvolať mieste kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a°slizníc.

3. Ako používať Opzeluru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka

- Aplikujte tenkú vrstvu krému dvakrát denne na postihnuté oblasti kože. Medzi jednotlivými aplikáciami počkajte aspoň 8 hodín.
- Krém sa nemá používať na viac ako 10 % (alebo jednej desatine) povrchu tela. Táto oblasť povrchu tela zodpovedá desaťnásobku veľkosti dlane s piatimi prstami.

Spôsob podávania

- Tento liek je určený len na použitie na koži.
- Neaplikujte na iné miesta na koži, než vám odporučil lekár.
- Po aplikácii lieku si umyte ruky, ak sa nenachádza liečená oblasť na rukách. Ak vám tento liek aplikuje niekto iný, má si po aplikácii umyť ruky.
- Najmenej 2 hodiny po aplikácii Opzelury sa treba vyhnúť umývaniu liečenej kože.

Doba používania

Váš lekár rozhodne, ako dlho máte krém používať.

Odporúča sa minimálna doba 6 mesiacov, ale uspokojivá liečba môže vyžadovať až 12 mesiacov.

Za mesiac nepoužívajte viac ako dve 100 gramové tuby.

Ak použijete viac Opzelury, ako máte

Ak sa to stane, nadmerné množstvo krému utrite.

Ak zabudnete použiť Opzeluru

Ak si zabudnete aplikovať krém v naplánovanom čase, urobte to čo najskôr po tom, ako si na to spomeniete, a pokračujte v normálnom rozvrhu podávania. Ak je však ďalšia dávka naplánovaná do 8 hodín, vynechajte zabudnutú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

S Opzelurou sa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- akné na mieste aplikácie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Opzeluru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na tube a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Po prvom otvorení tuby krém použite do 6 mesiacov, nie však po uplynutí dátumu expirácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Opzelura obsahuje

- Liečivo je ruxolitinib.
Jeden gram krému obsahuje 15 mg ruxolitinibu.
- Ďalšie zložky sú butylhydroxytoluén (E321), cetylalkohol, dimetikón (E900), edetát disodný (E385), glycerol-stearát, parafín (E905), makrogol, triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, metyl-parahydroxybenzoát (E218), fenoxetanol, polysorbát 20 (E432), propylénglykol (E1520), propyl-parahydroxybenzoát, čistená voda, stearylalkohol, xantánová guma (E415).

Pozri časť 2 „Opzelura obsahuje propylénglykol, cetylalkohol, metyl-parahydroxybenzoát, propyl-parahydroxybenzoát a butylhydroxytoluén“.

Ako vyzerá Opzelura a obsah balenia

Krém Opzelura je biely až sivobiely, dodáva sa v hliníkovej tube obsahujúcej 100 g krému. V každej škatuli je jedna tuba.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.