

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Opzelura 15 mg/g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram kreme vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki fosfata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

propilenglikol (E1520), 150 mg/g kreme
cetilalkohol, 30 mg/g kreme
stearilalkohol, 17,5 mg/g kreme
metilparahidroksibenzoat (E218), 1 mg/g kreme
propilparahidroksibenzoat (E216), 0,5 mg/g kreme
butilhidroksitoluen (kot antioksidant v parafinu, belem mehkem) (E321)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

Bela do belkasta krema.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Opzelura je indicirano za zdravljenje nesegmentnega vitiliga, ki prizadene obraz, pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Opzelura morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju nesegmentnega vitiliga.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je tanka plast kreme, ki se jo nanese dvakrat na dan na depigmentirane predele kože do največ 10 % telesne površine (BSA – body surface area), pri čemer mora med dvema nanosoma kreme z ruksolitinibom preteči najmanj 8 ur. 10 % BSA predstavlja površino, ki je 10-krat večja od dlani s 5 prsti.

Uporabi se lahko največ dve tubi po 100 gramov na mesec.

Za zadovoljivo repigmentacijo je lahko potrebno zdravljenje, daljše od 24 tednov. Če je v 52. tednu na zdravljenih predelih manj kot 25 % repigmentacije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Postopna prekinitiv zdravljenja ni potrebna.

Posebne populacije

Okvara jeter

Študij s kremo z ruksolitinihom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Zaradi omejene sistemske izpostavljenosti prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebna.

Okvara ledvic

Študij s kremo z ruksolitinihom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Kljub temu zaradi omejene sistemske izpostavljenosti prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti se iz previdnosti kreme z ruksolitinihom ne sme uporabljati pri bolnikih v končnem stadiju bolezni ledvic.

Starejši

V klinične študije z zdravilom Opzelura za zdravljenje vitiliga so vključili omejeno število bolnikov, starih najmanj 65 let, da bi ugotovili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, starih najmanj 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih (12–17 let) je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost kreme z ruksolitinihom pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Krema je samo za dermalno uporabo.

Po nanosu kreme z ruksolitinihom se vsaj 2 uri izogibajte umivanju zdravljene kože.

Kreme se ne sme nanašati na ustnice, da se je ne zaužije.

Bolnikom je treba naročiti, naj si po nanosu kreme umijejo roke, razen če gre za zdravljenje rok. Če kremo bolniku nanese nekdo drug, si mora ta oseba po nanosu umiti roke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krema ni za oftalmološko, peroralno ali intravaginalno uporabo (glejte poglavje 4.2). V primeru nenamerne izpostavljenosti oči ali mukoznih membran je treba kremo temeljito obrisati in/ali sprati z vodo.

Varnost pri dolgotrajni uporabi

Varnostni profil dolgotrajne uporabe kreme z ruksolitinihom za zdravljenje vitiliga ni znan. Kremo z ruksolitinihom je treba uporabljati na najmanjšem predelu kože, ki ga je treba zdraviti, in pri tem se ne sme preseči priporočil za odmerjanje (poglavje 4.2).

Nemelanomski kožni karcinom

Pri bolnikih, ki so se zdravili s topikalnim ruksolitinihom, so poročali o nemelanomskih kožnih karcinomih (NMSC – non-melanoma skin cancer), večinoma bazalnoceličnih karcinomih. Pri večini teh bolnikov so obstajali dejavniki tveganja, na primer predhodna fototerapija ali predhodni nemelanomski karcinom kože. Vzročna povezava s topikalnim ruksolitinihom ni bila ugotovljena. Pri vseh bolnikih, še posebej tistih s tveganjem za nastanek kožnega raka se priporoča redno pregledovanje kože.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 150 mg propilenglikola (E1520) v enem gramu kreme, ki lahko povzroči draženje kože.

Cetil in stearylalkohol

To zdravilo vsebuje cetil in stearylalkohol, ki lahko povzročita lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Parahidroksibenzoati

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Butilhidroksitoluen

To zdravilo vsebuje butilhidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja s topikalno uporabljenim ruksolitinihom niso izvedli.

Možnost medsebojnega delovanja z ruksolitinihom je majhna zaradi omejene sistemske izpostavljenosti po topikalni uporabi.

Po podatkih *in vitro* se ruksolitinih pretežno izloča s presnovo citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Možnost medsebojnega delovanja za peroralni ruksolitinih so ocenili v namenskih kliničnih farmakoloških študijah, ki so vključevale sočasno uporabo močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 ali močnega induktorja. Vrednost AUC v plazmi se je ob sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 približno podvojila, ob sočasni uporabi zmernega zaviralca CYP3A4 pa je bilo opaziti le skromno povečanje vrednosti.

Uporaba kreme z ruksolitinihom v kombinaciji z drugimi topikalnimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje vitiliga, ni bila ocenjena, zato sočasna uporaba na istih predelih kože ni priporočljiva.

Druga topikalna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje drugih bolezni na istih predelih kože, je treba nanesti najmanj 2 uri po uporabi kreme z ruksolitinihom. To velja tudi za uporabo sredstev za zaščito pred soncem ali vlažilnih sredstev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 tedne po njem.

Nosečnost

Podatkov o uporabi ruksolitiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Primanjkuje podatkov o sistemski absorpciji topikalnega ruksolitiniba med nosečnostjo. K povečani sistemski izpostavljenosti lahko prispevajo tudi posamezni dejavniki (npr. poškodovana kožna pregrada, prekomerna uporaba). Študije na živalih so pokazale, da je ruksolitinib po peroralni uporabi embriotoksičen in fetotoksičen. Teratogenosti pri podganah in kuncih niso opazili (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Opzelura je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Podatkov o prisotnosti ruksolitiniba v materinem mleku, učinkih na dojenega otroka ali učinkih na nastajanje mleka po topikalni uporabi zdravila Opzelura ni na voljo. Po peroralnem dajanju ruksolitiniba podganam med laktacijo je bila koncentracija ruksolitiniba in/ali njegovih presnovkov v mleku 13-krat višja od koncentracije v materini plazmi. V študijah z mladimi podganami je peroralno dajanje ruksolitiniba povzročilo učinke na rast in meritve kosti (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Opzelura je med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3), zato je treba približno 4 tedne pred začetkom dojenja prekiniti zdravljenje.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu ruksolitiniba na plodnost pri ljudeh. V študijah na živalih niso opazili vpliva peroralnega ruksolitiniba na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Krema z ruksolitinibom nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek so akne na mestu nanosa (5,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti, pri čemer so najprej navedeni najpogostejši neželeni učinki, skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	akne na mestu aplikacije

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje po dermalni uporabi je malo verjetno. Če se nanese preveč kreme, se lahko odvečno količino obriše.

V primeru nenamerne izpostavljenosti oči, ustne sluznice ali intravaginalne izpostavljenosti je treba kremo temeljito obrisati in/ali sprati z vodo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, učinkovine za zdravljenje dermatitisa, razen kortikosteroidov, oznaka ATC: D11AH09

Mehanizem delovanja

Ruksolitinib je zaviralec Janusove kinaze (JAK) s selektivnostjo za izoformi JAK1 in JAK2. Medcelično signaliziranje JAK vključuje rekrutiranje STAT (pretvornikov signalov in aktivatorjev transkripcije) na citokinske receptorje in posledično modulacijo izražanja gena. Avtoimunski limfociti T, ki proizvajajo citotoksične limfocite IFN- γ , naj bi bili neposredno odgovorni za uničevanje melanocitov pri vitiligo pri ljudeh. Rekrutiranje citotoksičnih limfocitov na poškodovano kožo poteka preko kemokinov, odvisnih od IFN- γ , kot je CXCL10. Signalizacija IFN- γ je odvisna od JAK1/2, zdravljenje z ruksolitinibom pa zmanjša raven CXCL10 pri bolnikih z vitiligom.

Klinična učinkovitost in varnost

V dve dvojno slepi, randomizirani, z vehiklom nadzorovani študiji enake zasnove (TRuE-V1 in TRuE-V2) je bilo vključenih 674 bolnikov, starih najmanj 12 let (10,7 % bolnikov je bilo starih od 12 do 17 let, 6,7 % pa najmanj 65 let), ki so imeli vitiligo po obrazu in telesu (po obrazu in zunaj njega), ki ni presegala 10 % BSA, z obsegom bolezni ob začetku zdravljenja od 3,2 do 10,1 % BSA. Med bolniki je bilo 53,1 % žensk, 81,9 % bolnikov je bilo belcev, 4,7 % temnopolnih in 4,2 % azijskega porekla. Večina bolnikov je imela tip kože III, IV, V ali VI (67,5 %) po Fitzpatrickovi lestvici.

V obeh študijah so bili bolniki, pri katerih prizadeta telesna površina ni presegala 10 % BSA, randomizirani v razmerju 2 : 1 na zdravljenje s kremo z ruksolitinibom ali vehiklom dvakrat na dan v trajanju 24 tednov, čemur je pri vseh bolnikih sledilo dodatnih 28 tednov zdravljenja s kremo z ruksolitinibom. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli 75-odstotno repigmentacijo po lestvici F-VASI75 (Vitiligo Area Scoring Index). Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali deleže bolnikov, ki so dosegli 90-odstotno repigmentacijo po lestvici F-VASI (F-VASI90), 50-odstotno izboljšanje po vsem telesu po lestvici T-VASI50 (Vitiligo Area Scoring Index) in oceno 4 ali 5 po lestvici opaznosti vitiliga (VNS – Vitiligo Noticeability Scale) (vitiligo »veliko manj opazen« ali »ni več opazen«).

V obeh študijah so opazili repigmentacijo zdravljenih lezij vitiliga in superiornost ruksolitiniba v primerjavi z vehiklom, kar se je pokazalo s statistično pomembnimi razlikami v stopnjah odzivov po lestvicah F-VASI75/90, T-VASI50 in oceno VNS 4 ali 5 v 24. tednu (preglednica 2).

Razlika v učinku zdravljenja v primerjavi z vehiklom se številčno pokaže že v 12. tednu. Pri bolnikih, ki so od izhodišča neprekinjeno uporabljali kremo z ruksolitinibom dvakrat na dan, so do 52. tedna opazili nadaljnjo repigmentacijo, ocenjeno po lestvicah VASI in VNS. Delež bolnikov, ki so v 52-tedenskem obdobju zdravljenja dosegli F-VASI75, v združenih podatkih iz študij TRuE-V1 in TRuE-V2, je prikazan na sliki 1.

Podoben odziv na zdravljenje v 52. tednu so zabeležili tudi pri tistih, ki so prešli z vehikla na ruksolitinib (slika 1).

Preglednica 2: Odstotek bolnikov z vitiligom, ki so v 24. tednu dosegli primarne in ključne sekundarne opazovane dogodke (populacija z namenom zdravljenja)^a

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

^a Primarni in ključni sekundarni rezultati so bili popravljeni z metodo večkratnega nadomeščanja manjkajočih vrednosti.

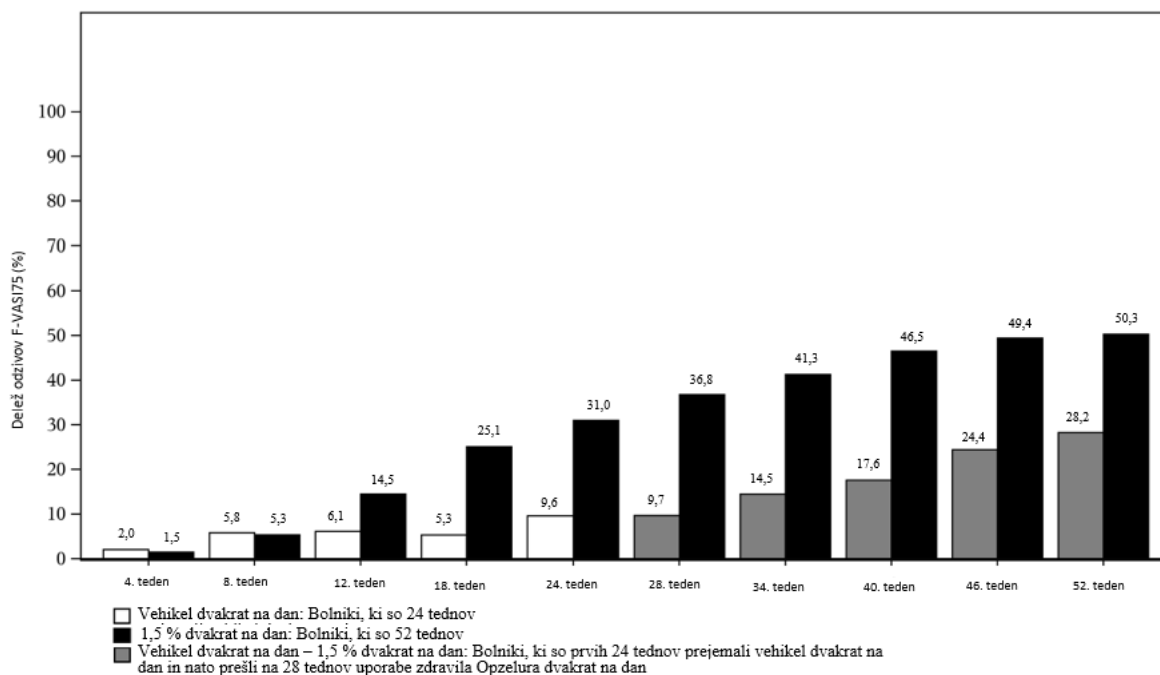
^b p-vrednost < 0,0001

^c p-vrednost < 0,001

^d p-vrednost < 0,005

^e p-vrednost < 0,01

Slika 1: Delež bolnikov, ki so v 52 tednih zdravljenja dosegli F-VASI75 (populacija z namenom zdravljenja) – združeni podatki iz študij TRuE-V1 in TRuE-V2



V 52. tednu je bila opažena stopnja odziva po lestvicah F-VASI90, T-VASI50 in VNS 30,3 %, 51,1 % oziroma 36,3 % za združeno populacijo z namenom zdravljenja (ITT).

Pediatrična populacija

V ključne študije je bilo vključenih 72 mladostnikov (12–18 let; n = 55 jih je prejelo kremo z ruksolitinihom, n = 17 pa vehikel). Pri mladostnikih so po 24 tednih zdravljenja z ruksolitinihom ugotovili enako stopnjo odziva pri primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih kot pri odraslih, starih od 18 do 65 let.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Opzelura za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju vitiliga (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko kreme z ruksolitinihom so preučevali pri 429 preskušancih z vitiligom, starih 12 let in več (12,6 % jih je bilo starih od 12 do 17 let), z mediano prizadetostjo BSA ± STD 7,31 ± 2,02 % (razpon od 3,2 % do 10,0 %). Preskušanci so 24 tednov dvakrat na dan nanašali približno 1,58 mg/cm² kreme z ruksolitinihom na iste predele kože (razpon odmerkov je bil približno od 0,18 g do 8,4 g kreme z ruksolitinihom na nanos).

Mediana koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ± STD je bila 56,9 ± 62,6 nM s predvideno vrednostjo AUC_{0-12h} pri 683 ± 751 h*nM, kar je približno 25 % ugotovljene srednje vrednosti AUC_{0-12h} v stanju dinamičnega ravnovesja (2716 h*nM) po peroralnem dajanju 15 mg dvakrat na dan pri zdravih udeležencih. Mediana (geometrična sredina) biološke razpoložljivosti za kremo z ruksolitinihom za topikalno uporabo pri udeležencih z vitiligom v združenih podatkih dveh študij 3. faze je bila 9,72 % (5,78 %).

Porazdelitev

Na podlagi študije *in vitro* se ruksolitinib v 97 % veže na beljakovine v človeški plazmi, večinoma na albumin.

Biotransformacija

Ruksolitinib se presnavlja s CYP3A4 in v manjši meri s CYP2C9.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja peroralno uporabljenega ruksolitiniba je približno 3 ure. Povprečni navidezni končni razpolovni čas ruksolitiniba po topikalni uporabi zdravila Opzelura je bil ocenjen pri 9 odraslih in mladostnikih z atopijskim dermatitisom z ≥ 25 % prizadete BSA in znaša približno 116 ur, kar odraža počasno hitrost absorpcije zdravila in ne hitrost izločanja le-tega.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Ocenjena AUC, ki je prilagojena farmakološki aktivnosti ruksolitiniba in presnovkov, se pri končnem stadiju ledvične bolezni (ESRD) poveča za približno dvakrat. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti se kreme z ruksolitinibom iz previdnosti ne sme uporabljati pri bolnikih v končnem stadiju ledvične bolezni.

Okvara jeter

Čeprav se je vrednost AUC po peroralnem dajanju ruksolitiniba bolnikom z okvaro jeter povečala, ni bilo jasne povezave med resnostjo okvare jeter in povečanjem vrednosti AUC. Nasvet o odmerjanju pri bolnikih z okvaro jeter ni potreben.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ruksolitinib so po peroralni uporabi ocenili v študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ter kancerogenosti. Dodatne študije so bile izvedene po dermalni uporabi pri pritlikavih prašičkih in miših. Ciljni organi, povezani s farmakološkim delovanjem ruksolitiniba v študijah s ponavljajočimi peroralnimi odmerki, vključujejo kostni mozeg, periferno kri in limfatična tkiva. Pri psih so opazili okužbe, ki so običajno povezane z imunosupresijo. Mejne vrednosti (na podlagi nevezane AUC) pri ravneh brez neželenih učinkov v študijah kronične toksičnosti so bile približno 6- in 200-kratne pri samcih in samicah podgan ter 10-kratne pri psih glede na sistemsko izpostavljenost, opaženo pri bolnikih z vitiligom, ki so uporabljali kremo z 1,5 % ruksolitiniba dvakrat na dan. V telemetrični študiji na psih so opazili neželeno znižanje krvnega tlaka in zvišanje srčnega utripa, v študiji dihanja na podganah pa so opazili neželeno zmanjšanje minutnega volumna. Mejne vrednosti (na podlagi nevezane C_{max}) pri ravni brez neželenih učinkov v študijah pri psih in podganah so bile približno 300-krat oziroma 100-krat večje od sistemske izpostavljenosti, opažene pri bolnikih z vitiligom, ki so uporabljali kremo z 1,5 % ruksolitiniba dvakrat na dan. Pri oceni nevrofarmakoloških učinkov ruksolitiniba pri podganah niso opazili neželenih učinkov.

Trimesečna dermalna študija s ponavljajočimi odmerki je pri miših pokazala zmanjšano število limfocitov. Mejne vrednosti (na podlagi nevezane AUC) pri ravneh brez neželenih učinkov so bile približno 10-kratne pri samcih in 24-kratne pri samicah podgan glede na sistemsko izpostavljenost, opaženo pri bolnikih z vitiligom, ki so uporabljali 1,5 % ruksolitiniba v kremi dvakrat na dan. V devetmesečni študiji dermalne toksičnosti so pri pritlikavih prašičkih opazili tudi neškodljivo zmanjšanje števila perifernih limfocitov. Mejne vrednosti (na podlagi nevezane AUC) pri ravneh brez neželenih učinkov so bile pri pritlikavih prašičkih 3-kratne glede na sistemsko izpostavljenost, opaženo pri bolnikih z vitiligom, ki so uporabljali kremo z 1,5 % ruksolitiniba dvakrat na dan. Tega učinka niso opazili v trimesečni študiji dermalne toksičnosti pri pritlikavih prašičkih. Po 9-mesečnem

topikalnem dajanju 1,5 % kremne formulacije ruksolitiniba dvakrat na dan gottingenskim prašičkom niso opazili znakov sistemske toksičnosti.

V študijah pri mladih podganah je peroralno dajanje ruksolitiniba povzročilo učinke na rast in meritve kosti. Zmanjšano rast kosti so opazili pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan, če so zdravljenje začeli na 7. dan po skotitvi (primerljivo s človeškim novorojenčkom), in pri ≥ 15 mg/kg/dan, če so zdravljenje začeli na 14. ali 21. dan po skotitvi (primerljivo s človeškim dojenčkom, starim od 1 do 3 let). Pri odmerkih ≥ 30 mg/kg/dan so pri podganah opazili zlome in prezgodnjo usmrnitev, če so zdravljenje začeli na 7. dan po skotitvi. Na podlagi nevezane AUC je bila izpostavljenost pri ravni brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level) pri mladih podgan, ki so jih zdravili že na 7. dan po skotitvi, približno 20-krat večja kot pri odraslih bolnikih z vitiligom, medtem ko je do zmanjšane rasti kosti in zlomov prišlo pri izpostavljenosti, ki je bila 22- oziroma 150-krat večja kot pri odraslih bolnikih z vitiligom. Učinki so bili na splošno hujši pri samcih in kadar so zdravljenje začeli prej v obdobju po skotitvi. Razen učinkov na razvoj kosti so bili učinki ruksolitiniba pri mladih podganah podobni kot pri odraslih podganah. Mlade podgane so bolj občutljive na toksičnost ruksolitiniba kot odrasle podgane.

V študijah embriofetalnega razvoja je peroralno dajanje ruksolitiniba podganjim in kunčjim samicam med brestjo povzročilo zmanjšano maso zarodkov in povečano izgubo zarodkov po implantaciji pri odmerkih, povezanih s toksičnostjo za mater. Pri podganah in kuncih ni bilo dokazov o teratogenem učinku. Mejne vrednosti (na podlagi nevezane AUC) za razvojno toksičnost pri ravneh brez neželenih učinkov so bile pri podganah približno 25-kratne glede na sistemsko izpostavljenost, opaženo pri bolnikih z vitiligom, ki so uporabljali kremo z 1,5 % ruksolitiniba dvakrat na dan. Pri samcih in samicah podgan niso opazili učinkov peroralnega ruksolitiniba na plodnost. V študiji pred- in postnatalnega razvoja so opazili nekoliko podaljšano obdobje brestje, manjše število implantacijskih mest in manjše število rojenih mladičev. Pri mladih so opazili zmanjšano povprečno začetno telesno težo in kratko obdobje zmanjšane povprečne prirastka telesne teže. Pri podganah v laktaciji je bila koncentracija izločanja ruksolitiniba in/ali njegovih presnovkov v mleko 13-krat višja od koncentracije v materini plazmi. Ruksolitinib ni bil mutagen ali klastogen. Ruksolitinib ni pokazal kancerogenega potenciala po topikalni uporabi pri miših ali po peroralnem dajanju pri podganah vrste Sprague-Dawley in miših Tg.rasH2.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen (kot antioksidant v parafinu, belem mehkem) (E321)
cetilalkohol
dimetikon (E900)
dinatrijev edetat (E385)
samoemulgirajoči gliceril stearat
makrogol
srednjeveržni trigliceridi
metilparahidroksibenzoat (E218)
parafin (E905), tekoči lahki
parafin (E905), beli mehki
efnoksietanol
polisorbat 20 (E432)
propilenglikol (E1520)
propilparahidroksibenzoat
prečiščena voda
stearilalkohol
ksantanski gumi (E415)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

21 mesecev

Po prvem odprtju: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta tuba z notranjim lakirnim premazom in polipropilenskim prebodnim pokrovčkom.

Tuba s 100 g. V škatli je ena tuba.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1726/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Zunanja škatla****1. IME ZDRAVILA**

Opzelura 15 mg/g krema
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

butilhidroksitoluen (E321), cetilalkohol, dimetikon (E900), dinatrijev edetat (E385), gliceril stearat, parafin (E905), makrogol, srednjeverižni trigliceridi, metilparahidroksibenzoat (E218), fenoksietanol, polisorbitat 20 (E432), propilenglikol (E1520), propilparahidroksibenzoat, prečiščena voda, stearylalkohol, ksantanski gumi (E415).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

1 tuba (100 g)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Opzelura

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**TUBA (natisnjeno na tubi ali nalepki) (100 g)****1. IME ZDRAVILA**

Opzelura 15 mg/g krema
ruksolitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 15 mg ruksolitiniba (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

E321, cetilalkohol, E900, E 385, gliceril stearat, E905, makrogol, srednjeverižni trigliceridi, E218, fenoksietanol, E432, E1520, propilparahidroksibenzoat, prečiščena voda, stearilalkohol in E415.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

100 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Incyte Biosciences Distribution B.V. (kot logotip družbe Incyte)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo:
Opzelura 15 mg/g krema
ruksolitinib**

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Opzelura in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Opzelura
3. Kako uporabljati zdravilo Opzelura
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Opzelura
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Opzelura in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Opzelura vsebuje zdravilno učinkovino ruksolitinib. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janusove kinaze.

Zdravilo Opzelura se uporablja za zdravljenje vitiliga, ki prizadene obraz, pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Vitiligo je avtoimunska bolezen, pri kateri imunski sistem napada celice, ki proizvajajo kožni pigment melanin. To povzroči izgubo melanina, zaradi česar se na koži pojavijo blede rožnate ali bele lise. Pri vitiligu ruksolitinib zmanjša delovanje imunskega sistema proti celicam, ki proizvajajo melanin, kar omogoči, da koža lahko proizvaja pigment in ponovno pridobi normalno barvo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Opzelura

Ne uporabljajte zdravila Opzelura

- če ste alergični na ruksolitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Opzelura se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Opzelura ni namenjeno uporabi na ustnicah, v očeh, ustih ali nožnici. Če se krema slučajno znajde na teh mestih, jo temeljito obrišite in/ali sperite z vodo.

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravila Opzelura ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, saj ga pri tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Opzelura

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba zdravila Opzelura hkrati z drugimi zdravili na prizadeti koži ni priporočljiva, ker ni bila raziskana.

Po nanosu zdravila Opzelura počakajte vsaj 2 uri, preden na isti predel kože nanesete druga zdravila, zaščito pred soncem ali kreme/olja za telo.

Nosečnost in dojenje

Nosečnice in doječe matere ne smejo uporabljati zdravila Opzelura, saj uporaba tega zdravila pri njih ni bila raziskana. Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem in 4 tedne po zadnji uporabi zdravila Opzelura uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, ali zdravilo ruksolitiniib po nanosu na kožo prehaja v materino mleko. Učinki tega zdravila pri dojenih otrocih niso znani, zato zdravila Opzelura ne smete uporabljati, če dojite ali nameravate dojiti. Dojiti lahko začnete približno štiri tedne po zadnjem nanosu zdravila Opzelura.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Opzelura vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Opzelura vsebuje propilenglikol, cetilalkohol, stearylalkohol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat in butilhidroksitoluen

- To zdravilo vsebuje 150 mg propilenglikola (E1520) v enem gramu kreme, ki lahko povzroči draženje kože.
- Cetilalkohol in stearylalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).
- Metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).
- Butilhidroksitoluen (E321) lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

3. Kako uporabljati zdravilo Opzelura

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek

- Na prizadete predele kože dvakrat na dan nanesite tanek sloj kreme. Med posameznimi nanosi počakajte vsaj 8 ur.
- Kreme ne smete uporabljati na več kot 10 % (eni desetini) telesa. Ta površina je enaka desetkratni površini ene dlani s petimi prsti.

Način uporabe

- To zdravilo je samo za uporabo na koži.
- Ne nanašajte ga na druge površine kože, razen na tiste, ki jih je določil zdravnik.
- Po nanosu tega zdravila si umijte roke, razen če ste si zdravilo nanesli na roke. Če kremo nanaša nekdo drug, si mora po nanosu umiti roke.
- Po nanosu zdravila Opzelura se vsaj 2 uri izogibajte umivanju zdravljenega dela kože.

Trajanje uporabe

Zdravnik vam bo predpisal, kako dolgo morate uporabljati kremo.

Priporočeno je najmanj 6 mesecev, vendar je za zadovoljivo zdravljenje lahko potrebnih več kot 12 mesecev.

Na mesec lahko porabite največ dve tubi po 100 gramov.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Opzelura, kot bi smeli

Če se to zgodi, obrišite odvečno kremo.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Opzelura

Če ste pozabili nanesti kremo ob predvidenem času, to storite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z običajnim razporedom odmerjanja. Če je naslednji načrtovani odmerek predviden v 8 urah, izpustite izpuščeni odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Opzelura so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- akne na mestu uporabe

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Opzelura

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na tubi in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po odprtju tube uporabite kremo v 6 mesecih, vendar ne po izteku roka uporabnosti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Opzelura

- Učinkovina je ruksolitinib.
En gram kreme vsebuje 15 mg ruksolitiniba.
- Druge sestavine zdravila so butilhidroksitoluen (E321), cetilalkohol, dimetikon (E900), dinatrijev edetat (E385), gliceril stearat, parafin (E905), makrogol, srednjeveržni trigliceridi, metilparahidroksibenzoat (E218), fenoksietanol, polisorbat 20 (E432), propilenglikol (E1520), propilparahidroksibenzoat, prečiščena voda, stearilalkohol, ksantanski gumi (E415).

Glejte poglavje 2 »Zdravilo Opzelura vsebuje propilenglikol, cetilalkohol, stearilalkohol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat in butilhidroksitoluen«.

Izgled zdravila Opzelura in vsebina pakiranja

Krema Opzelura je bele do belkaste barve, dobavljena v aluminijasti tubi, ki vsebuje 100 g kreme. V škatli je ena tuba.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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