

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opzelura 15 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram kräm innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Propylenglykol (E1520), 150 mg/g kräm

Cetylalkohol, 30 mg/g kräm

Stearylalkohol, 17,5 mg/g kräm

Metylparahydroxibensoat (E218), 1 mg/g kräm

Propylparahydroxibensoat, 0,5 mg/g kräm

Butylerat hydroxitoluen (som antioxidant i paraffin, vitt, mjukt) (E321)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vit till benvit kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opzelura är avsett för behandling av icke-segmentell vitiligo med ansiktsengagemang hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Opzelura ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av generaliserad vitiligo.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är ett tunt lager kräm applicerat två gånger dagligen på den avpigmenterade huden, på högst 10 % av kroppsytan (BSA = body surface area) och med minst 8 timmar mellan applikationerna av ruxolitinibkrämen. 10 % av BSA motsvarar en yta som är 10 gånger handflatans storlek, inkluderat fingrarna.

Högst två 100-gramstuber får användas per månad.

Behandlingstiden för att uppnå tillfredsställande återpigmentering kan överstiga 24 veckor. Om mindre än 25 % av den behandlade ytan har återfått pigmenteringen helt vid vecka 52 ska utsättning av behandlingen övervägas.

Behandlingen behöver inte trappas ned.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Inga studier av ruxolitinibkräm har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av den begränsade systemiska exponeringen behöver dosen dock inte justeras hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier av ruxolitinibkräm har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av den begränsade systemiska exponeringen behöver dosen dock inte justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Som en försiktighetsåtgärd ska ruxolitinibkräm inte användas av patienter med terminal njursjukdom på grund av avsaknad av säkerhetsdata.

Äldre

Ett begränsat antal patienter 65 år och äldre har deltagit i kliniska studier av Opzelura vid vitiligo som haft syftet att avgöra om äldre svarar på annorlunda sätt än yngre deltagare (se avsnitt 5.1). Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre.

Pediatrisk population

Dosen till ungdomar (12-17 år) är densamma som till vuxna.

Säkerhet och effekt för ruxolitinibkräm för barn under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Krämen är endast avsedd för kutan användning.

Undvik att tvätta det behandlade hudområdet under minst 2 timmar efter applicering av ruxolitinibkräm.

För att förhindra oavsiktligt intag ska krämen inte appliceras på läpparna.

Patienterna ska instrueras att tvätta händerna när de applicerat krämen, såvida det inte är händerna som behandlas. Om en annan person applicerar kräm på patienten ska han/hon tvätta händerna efter appliceringen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Krämen är inte avsedd för okulär, oral eller intravaginal användning (se avsnitt 4.2). Om krämen oavsiktligt skulle komma i ögonen eller på slemhinnor ska den torkas av noga och/eller sköljas bort med vatten.

Långtidssäkerhet

Säkerhetsprofilen vid långtidsanvändning av ruxolitinibkräm mot vitiligo är inte känd. Ruxolitinibkräm ska användas på minsta möjliga hudyta och doseringsrekommendationerna (avsnitt 4.2) ska inte överskridas.

Icke-melanom hudcancer

Icke-melanom hudcancer (NMSC), främst basalcellskarcinom, har rapporterats hos patienter som behandlats med topikalt ruxolitinib. De flesta av dessa patienter hade riskfaktorer, såsom tidigare fototerapi eller tidigare NMSC. Något orsakssamband med topikalt ruxolitinib har inte fastställts. Undersökning av huden med jämna mellanrum rekommenderas för alla patienter, särskilt dem med riskfaktorer för hudcancer.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 150 mg propylenglykol (E1520) per gram kräm, vilket kan ge hudirritation.

Cetylalkohol och stearylalkohol

Detta läkemedel innehåller cetylalkohol och stearylalkohol, vilka kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

Parahydroxibensoater

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat, vilka kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Butylerat hydroxitoluen

Detta läkemedel innehåller butylerat hydroxitoluen (E321), vilket kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med topikalt administrerat ruxolitinib.

Risken för interaktioner med ruxolitinib anses vara låg på grund av den begränsade systemiska exponeringen efter topikal administrering.

Baserat på *in vitro*-data elimineras ruxolitinib främst genom metabolism via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Interaktionsrisken för oralt ruxolitinib har utvärderats i dedikerade kliniska farmakologistudier där man samtidigt administrerade starka eller måttliga CYP3A4-hämmare eller en stark inducerare. Plasma-AUC var ungefär dubbelt så hög vid samtidig administrering av en potent CYP3A4-hämmare, medan endast en blygsam ökning sågs vid samtidig administrering av en måttlig CYP3A4-hämmare.

Användning av ruxolitinibkräm i kombination med andra topikala läkemedel mot vitiligo har inte utvärderats. Samtidig applicering på samma hudområde rekommenderas inte.

Efter applicering av ruxolitinibkrämen ska det gå minst 2 timmar innan andra topikala läkemedel som används vid andra tillstånd appliceras på samma hudområde. Detta gäller även solskyddsmedel och mjukgörande produkter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 4 veckor efter behandlingen.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av ruxolitinib i gravida kvinnor. Data om systemisk absorption av topikalt ruxolitinib under graviditet saknas. Det kan finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överanvändning) som bidrar till ökad systemisk exponering. Djurstudier har visat att ruxolitinib är embryotoxiskt och fetotoxiskt efter oral administrering. Ingen teratogenicitet har observerats hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Opzelura är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data om förekomst av ruxolitinib i bröstmjölks, effekter på barnet som ammas eller effekter på mjölkproduktionen efter topikal applicering av Opzelura. Efter oral administrering av ruxolitinib till lakterande råttor återfanns ruxolitinib och/eller dess metaboliter i mjölken i en koncentration som var 13 gånger högre än i moderdjurets plasma. I en studie av juvenila råttor resulterade oral administrering av ruxolitinib i effekter på tillväxt och skelett (se avsnitt 5.3). Opzelura är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3) och behandlingen måste avbrytas cirka 4 veckor innan amning påbörjas.

Fertilitet

Det saknas data om ruxolitinibs effekt på människans fertilitet. I djurstudier sågs inga effekter av oralt ruxolitinib på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ruxolitinibkräm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen är akne på appliceringsstället (5,8 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar presenteras indelade efter frekvens, med de vanligaste först och enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Vanliga	Akne vid applikationsstället

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser efter kutan administrering är osannolik. Om för mycket kräm har applicerats kan överskottet torkas bort.

Vid oavsiktlig exponering i ögon, munslemhinna eller intravaginalt ska krämen torkas av noga och/eller sköljas bort med vatten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, medel vid dermatit, exkl. kortikosteroider, ATC-kod: D11AH09

Verkningsmekanism

Ruxolitinib är en januskinashämmare (JAK-hämmare) med selektivitet för JAK1- och JAK2-isoformerna. Intracellulär JAK-signalering involverar rekrytering av STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) till cytokinreceptorer och efterföljande modulering av genuttrycket. Autoimmunt IFN- γ som producerar cytotoxiska T-lymfocyter antas vara direkt ansvarigt för melanocytnedbrytningen vid vitiligo hos människa. Rekryteringen av cytotoxiska lymfocyter till den skadade huden medieras av IFN-y-beroende kemokiner, t.ex. CXCL 10. Nedströms signalering av IFN-y är JAK1/2-beroende och behandling med ruxolitinib minskar mängden CXCL 10 hos vitiligopatienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Två dubbelblinda, randomiserade vehikelkontrollerade studier med identisk design (TRuE-V1 och TRuE-V2) rekryterade totalt 674 patienter med facial vitiligo, vars totala kroppsytta med vitiligo (facial och icke-facial) inte översteg 10 % av BSA och vars sjukdomsutbredning inledningsvis varierade från 3,2 % till 10,1 % av BSA, var minst 12 år gamla (10,7 % av patienter var 12-17 år och 6,7 % var 65 år eller äldre). Kvinnor utgjorde 53,1 % av patienterna, 81,9 % var kaukasier, 4,7 % var svarta och 4,2 % var asiater. Majoriteten av patienterna hade Fitzpatrick-hudtyp III, IV, V eller VI (67,5 %).

I båda studierna randomiserades patienter, vars angripna kroppsytta inte översteg 10 %, i förhållandet 2:1 till behandling med ruxolitinibkräm eller vehikel två gånger dagligen i 24 veckor, följt av ytterligare 28 veckors behandling med ruxolitinibkräm två gånger dagligen för samtliga patienter. Primärt effektmått var andelen patienter som uppnått 75 % återpigmentering enligt facialt Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI75) vecka 24. De viktigaste sekundära effektmåtten var andelen patienter som uppnått 90 % återpigmentering enligt F-VASI (F-VASI90), 50 % förbättring på Vitiligo Area Scoring Index för total kropp (T-VASI50), samt 4 eller 5 poäng på Vitiligo Noticeability Scale (VNS) ("betydligt mindre synlig" eller "ej längre synlig" vitiligo).

Återpigmentering av behandlade vitiligoområden och överlägsenhet för ruxolitinibkräm framför vehikelkräm sågs i båda studierna och påvisades genom statistiskt signifikanta skillnader i responsfrekvens enligt F-VASI75/90 och T-VASI50 samt en VNS-poäng på 4 eller 5 vecka 24 (tabell 2).

Behandlingsskillnaden jämfört med vehikel sågs numeriskt så tidigt som vecka 12. Fortsatt återpigmentering, bedömt enligt VASI samt VNS-poäng, observerades till och med vecka 52 hos patienter som kontinuerligt applicerat ruxolitinibkräm två gånger dagligen från baslinjen. Andelen patienter som uppnådde FVASI75 under den 52 veckor långa behandlingsperioden i sammanslagna data för studie TRuEV1 och TRuEV2 visas i figur 1.

Liknande behandlingsrespons vecka 52 ses för personer som gick över från vehikel till ruxolitinib (figur 1).

Tabell 2: Procentandel patienter med vitiligo som uppnått primära och sekundära effektmått vecka 24 (intent-to-treat)^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
Skillnad i responsfrekvens (95 % KI)	22,3 ^b (14,214; 30,471)	-	19,5 ^c (10,537; 28,420)	-
F-VASI90 (%)	15,3	2,2	16,3	1,3
Skillnad i responsfrekvens (95 % KI)	13,2 ^d (7,497; 18,839)	-	15,0 ^e (9,250; 20,702)	-
T-VASI50 (%)	20,6	5,1	23,9	6,8
Skillnad i responsfrekvens (95 % KI)	15,5 ^d (8,339; 22,592)	-	17,1 ^c (9,538; 24,721)	-
VNS 4 eller 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Skillnad i responsfrekvens (95 % KI)	21,2 ^c (14,271; 28,143)	-	15,5 ^d (8,515; 22,561)	-

^a Primära effektmått och sekundära huvudeffektmått korrigerades genom multipel imputation.

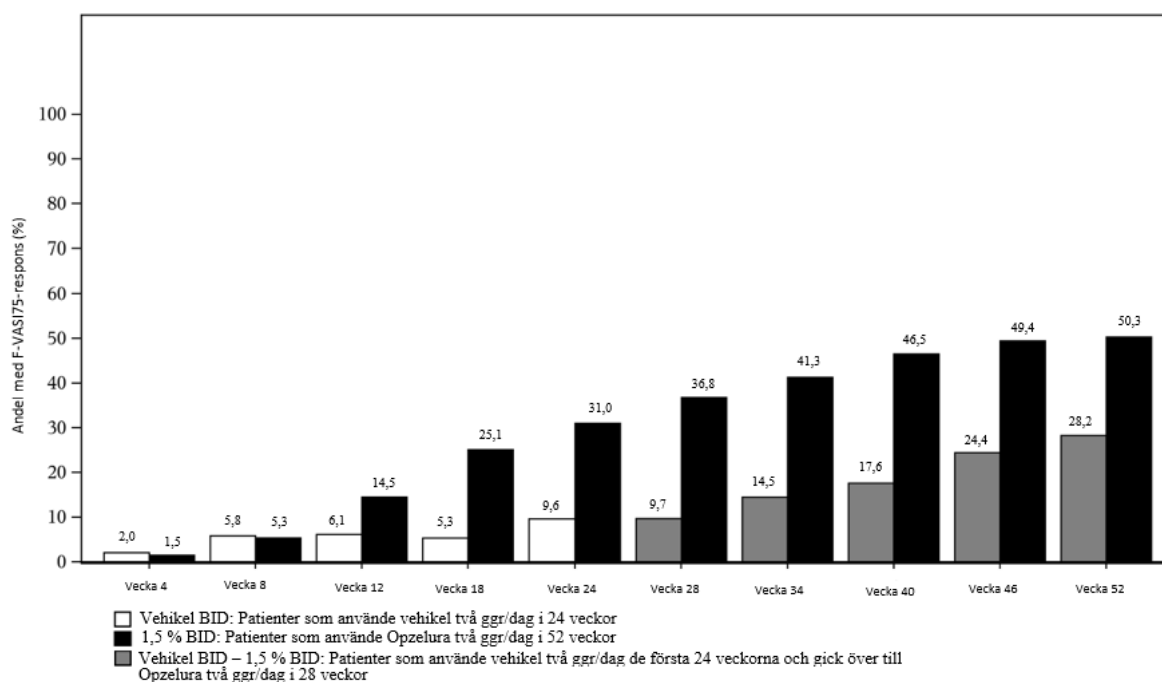
^b p-värde < 0,0001

^c p-värde < 0,001

^d p-värde < 0,005

^e p-värde < 0,01

Figur 1: Andelen patienter som uppnådde F-VASI75 under 52 veckors behandling (intent-to-treat) – sammanslagna data från TRuE-V1 och TRuE-V2



Vecka 52 var den observerade responsfrekvensen för F-VASI90, T-VASI50 och VNS 30,3 %, 51,1 % respektive 36,3 % i den sammanslagna ITT-populationen.

Pediatrik population

I de pivotala studierna deltog totalt 72 ungdomar (12-18 år; n = 55 ruxolitinibkräm, n = 17 vehikel). När de behandlades med ruxolitinib sågs motsvarande responsfrekvenser för primära effektmått och sekundära huvudeffektmått vecka 24 hos ungdomarna som hos vuxna i åldern 18-65 år. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Opzelura för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av vitiligo (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för ruxolitinibkräm har undersökts hos 429 forskningspersoner med vitiligo i åldern 12 år och äldre (12,6 % var 12-17 år) med en genomsnittlig engagerad BSA ± STD på $7,31 \pm 2,02$ % (intervall 3,2-10,0 %). Deltagarna applicerade cirka $1,58 \text{ mg/cm}^2$ ruxolitinibkräm (dosintervall från cirka 0,18 gram till 8,4 gram ruxolitinibkräm per applicering) på samma hudområden två gånger dagligen i 24 veckor.

Genomsnittlig lägsta plasmakoncentration ± STD vid steady state var $56,9 \pm 62,6$ nM med beräknat $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ på $683 \pm 751 \text{ h}\cdot\text{nM}$, vilket är cirka 25 % av observerat genomsnittligt $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ vid steady state ($2\,716 \text{ h}\cdot\text{nM}$) efter administrering av 15 mg oralt två gånger dagligen hos friska studiedeltagare. Genomsnittlig (geometriskt medelvärde) topikal biotillgänglighet för ruxolitinibkräm hos studiedeltagare med vitiligo i sammanslagna data från de två fas 3-studierna var 9,72 % (5,78 %).

Distribution

Baserat på en *in vitro*-studie binds ruxolitinib till 97 % till humana plasmaproteiner, främst albumin.

Metabolism

Ruxolitinib metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2C9.

Eliminering

Genomsnittlig halveringstid i elimineringsfasen av oralt administrerat ruxolitinib är cirka 3 timmar. Genomsnittlig skenbar terminal halveringstid för ruxolitinib efter topikal applicering av Opzelura beräknades hos 9 vuxna och ungdomar med atopisk dermatit över $\geq 25\%$ av kroppsytan och uppgick till cirka 116 timmar, vilket speglar läkemedlets långsamma absorption snarare än elimineringshastigheten.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Beräknad AUC justerad för farmakologisk aktivitet hos ruxolitinib plus metaboliter ökar till omkring det dubbla vid terminal njursjukdom. Som en försiktighetsåtgärd ska Opzelura inte användas av patienter med terminal njursjukdom på grund av avsaknad av säkerhetsdata.

Nedsatt leverfunktion

AUC var högre efter oral administrering av ruxolitinib till patienter med nedsatt leverfunktion men inget tydligt samband kunde ses mellan funktionsnedsättningens svårighetsgrad och ökningen av AUC. Särskilda doseringsanvisningar för patienter med nedsatt leverfunktion behövs inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ruxolitinib har utvärderats i studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet, samt i studier av karcinogenicitet efter oral administrering. Ytterligare studier har utförts efter dermal applicering på minigrisar och möss. Målorgan för ruxolitinibs farmakologiska verkan i studier av upprepad oral dosering var benmärg, perifert blod och lymfatisk vävnad. Hos hundar sågs infektioner som generellt är associerade med immunsuppression. Marginalerna (baserat på obunden AUC) vid nivåer utan negativa effekter i studier av långtidstoxicitet var hos han- och honråttor cirka 6 respektive 200 gånger och hos hund 10 gånger den systemiska exponeringen hos patienter med vitiligo som applicerade 1,5 % ruxolitinibkräm två gånger dagligen. Ogynnsam sänkning av blodtrycket samt ökad hjärtfrekvens noterades i en telemetristudie på hund, och en ogynnsam minskning av minutvolymen noterades i en respirationsstudie på råttor. Marginalerna (baserat på obunden C_{max}) vid nivåer utan negativa effekter i studier på hund och råttor var cirka 300 gånger respektive 100 gånger den systemiska exponeringen hos patienter med vitiligo som applicerade 1,5 % ruxolitinibkräm två gånger dagligen. Inga negativa effekter noterades i en utvärdering av ruxolitinibs neurofarmakologiska effekter på råttor.

I en 3 månader lång studie med upprepad dosering sågs minskat antal lymfocyter hos möss. Marginalerna (baserat på obunden AUC) vid nivåer utan negativa effekter var hos hanmöss cirka 10 gånger och hos honmöss 24 gånger den systemiska exponeringen hos patienter med vitiligo som applicerade 1,5 % ruxolitinibkräm två gånger dagligen. Minskat antal perifera lymfocyter utan negativa effekter noterades också hos minigrisar i en 9 månader lång studie av hudtoxicitet. Marginalerna (baserat på obunden AUC) vid nivåer utan negativa effekter var cirka 3 gånger den systemiska exponeringen hos patienter med vitiligo som applicerade 1,5 % ruxolitinibkräm två gånger dagligen. Denna effekt sågs inte i en 3 månader lång studie av hudtoxicitet hos minigris. Inga tecken på systemisk toxicitet observerades hos Göttingen-minigrisar efter topikal administrering av 1,5 % ruxolitinibkräm två gånger dagligen i upp till 9 månader.

I en studie på juvenila råttor resulterade oral administrering av ruxolitinib i effekter på tillväxt och skelett. Försämrade skelettutveckling sågs vid doser på ≥ 5 mg/kg/dag när behandlingen startade dag 7 postnalt (jämförbart med ett nyfött barn) och vid doser på ≥ 15 mg/kg/dag när behandlingen startade dag 14-21 postnalt (jämförbart med ett spädbarn, 1-3 år gammalt). Frakturer och förtida avlivning

hos råttor sågs vid doser på ≥ 30 mg/kg/dag när behandlingen startade dag 7 postnalt. Baserat på obunden AUC var exponeringen vid NOAEL (no observed adverse effect level dvs. nivå utan negativa effekter) hos juvenila råttor som behandlades redan dag 7 postnalt ungefär 20 gånger högre än hos vuxna patienter med vitiligo, medan minskad skelettillväxt och frakturer förekom vid exponeringar som var 22 respektive 150 gånger högre än hos vuxna patienter med vitiligo. Effekterna var generellt allvarigare hos handjuren och när administreringen påbörjades tidigare under den postnatala perioden. Förutom skelettutvecklingen var ruxolitinibs effekter på juvenila råttor desamma som hos vuxna råttor. Juvenila råttor är känsligare för ruxolitinibs toxiska verkan än vuxna råttor.

I studier av embryofetal utveckling resulterade oral administrering av ruxolitinib till råttor och kanin under dräktigheten i lägre fostervikt och fler postimplantationsförluster vid doser som ledde till toxiska effekter hos moderdjuret. Man fann ingen evidens för teratogena effekter på råttor och kanin. Marginalerna (baserat på obunden AUC) vid nivåer utan utvecklingstoxicitet hos råttor var cirka 25 gånger den systemiska exponeringen hos patienter med vitiligo som applicerade 1,5 % ruxolitinibkräm två gånger dagligen. Inga effekter av oralt ruxolitinib på han- eller honråttornas fertilitet observerades. I en studie av pre- och postnatal utveckling noterades en något förlängd dräktighetsperiod, färre implantationsställen och färre ungar. Hos ungarna observerades lägre genomsnittlig födelsevikt och en kort period med lägre genomsnittlig viktökning. Hos lakterande råttor utsöndrades ruxolitinib och/eller dess metaboliter i mjölken i en koncentration som var 13 gånger högre än plasmakoncentrationen hos moderdjuret. Ruxolitinib var inte mutagent eller klastogent. Ruxolitinib visade ingen karcinogen potential efter topikal administrering till möss eller efter oral administrering till Sprague-Dawley-råttor och Tg.rasH2-möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylerat hydroxitoluen (som antioxidant i paraffin, vitt, mjukt) (E321)
Cetylalkohol
Dimetikon (E900)
Dinatriumedetat (E385)
Självemulgerande glycerylstearat
Makrogol
Medellångkedjiga triglycerider
Metylparahydroxibensoat (E218)
Paraffin (E905), flytande ljus
Paraffin (E905), vitt, mjukt
Fenoxietanol
Polysorbat 20 (E432)
Propylenglykol (E1520)
Propylparahydroxibensoat
Renat vatten
Stearylalkohol
Xantangummi (E415)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

21 månader

Efter första öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med invändig lackering och perforerande skruvkork av polypropen.

Tub om 100 g. En tub per kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1726/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opzelura 15 mg/g kräm
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 g kräm innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Butylerat hydroxitoluen (E321), cetylalkohol, dimetikon (E900), dinatriumedetat (E385), glycerylstearat, paraffin (E905), makrogol, medellångkedjiga triglycerider, metylparahydroxibensoat (E218), fenoxietanol, polysorbat 20 (E432), propylenglykol (E1520), propylparahydroxibensoat, renat vatten, stearylalkohol och xantangummi (E415).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kräm

1 tub (100 g)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Opzelura

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

TUB (tryckt tub eller etikett) (100 g)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opzelura 15 mg/g kräm
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 g kräm innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

E321, cetylalkohol, E900, E385, glycerylstearat, E905, makrogol, medellångkedjiga triglycerider, E218, fenoxietanol, E432, E1520, propylparahydroxibensoat, renat vatten, stearylalkohol och E415.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kräm

100 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Incyte Biosciences Distribution B.V. (som Incyte logotyp)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Opzelura 15 mg/g kräm ruxolitinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Opzelura är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Opzelura
3. Hur du använder Opzelura
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Opzelura ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Opzelura är och vad det används för

Opzelura innehåller den aktiva substansen ruxolitinib. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas januskinashämmare.

Opzelura används på huden för att behandla vitiligo som även drabbat ansiktet hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Vitiligo är en autoimmun sjukdom, vilket innebär att kroppens immunsystem angriper de celler som producerar hudpigmentet melanin. Det gör att melaninet försvinner och man får ljusrosa eller vita fläckar i huden. Ruxolitinib minskar immunsystemets aktivitet mot de melaninproducerande cellerna vid vitiligo, vilket gör att huden kan producera pigment och få tillbaka sin normala färg.

2. Vad du behöver veta innan du använder Opzelura

Använd inte Opzelura

- om du är allergisk mot ruxolitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Opzelura

Opzelura ska inte användas på läpparna, i ögonen, munnen eller vagina. Om krämen oavsiktligt skulle hamna på dessa områden ska den noga torkas av och/eller sköljas bort med vatten.

Barn under 12 år

Ge inte Opzelura till barn under 12 år. Krämen har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Opzelura

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Opzelura och andra läkemedel bör inte användas samtidigt på den drabbade huden, eftersom detta inte har studerats.

När du har applicerat Opzelura ska du vänta i minst 2 timmar innan du använder något annat läkemedel, solskyddsmedel eller hudkrämer/oljor på samma hudområde.

Graviditet och amning

Opzelura ska inte användas av gravida eller ammande kvinnor eftersom detta inte har studerats. Om du är kvinna och kan bli gravid ska du använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 veckor efter den sista appliceringen av Opzelura.

Det är inte känt om ruxolitinib passerar över i bröstmjolk när krämen applicerats på huden. Läkemedlets effekter hos spädbarn som ammas är okända. Opzelura ska därför inte användas om du ammar eller planerar att amma. Du kan börja amma igen cirka fyra veckor efter den sista appliceringen av Opzelura.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Opzelura skulle påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Opzelura innehåller propylenglykol, cetylalkohol, stearylalkohol, metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat och butylerat hydroxitoluen

- Detta läkemedel innehåller 150 mg propylenglykol (E1520) i varje gram kräm, vilket kan ge hudirritation.
- Cetylalkohol och stearylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).
- Metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).
- Butylerat hydroxitoluen (E321) kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem), eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

3. Hur du använder Opzelura

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos

- Applicera ett tunt lager kräm två gånger dagligen på de drabbade hudområdena. Vänta minst 8 timmar mellan appliceringarna.
- Krämen ska inte användas på mer än 10 % (en tiondel) av kroppen. Det är en yta som motsvarar tio gånger handflatans storlek med fingrarna inräknade.

Administreringssätt

- Detta läkemedel ska endast användas på huden.
- Applicera inte krämen på andra hudtyper än de som läkaren har sagt.
- Tvätta händerna när du applicerat krämen, såvida du inte behandlar händerna. Om en annan person applicerar kräm på dig ska han/hon tvätta händerna efteråt.
- Undvik att tvätta det behandlade hudområdet under minst 2 timmar efter applicering av Opzelura.

Behandlingstid

Läkaren bestämmer hur länge du ska använda krämen.

Minst 6 månader rekommenderas, men för ett tillfredsställande resultat kan behandlingen behöva pågå i över 12 månader.

Använd inte mer än två 100-gramstuber i månaden.

Om du har använt för stor mängd av Opzelura

Torka av överskottet om detta händer.

Om du har glömt att använda Opzelura

Om du har glömt att applicera krämen när du skulle ha gjort det, ska du göra det så snart du kommer ihåg det och sedan fortsätta enligt ditt vanliga doseringsschema. Om det är dags för nästa dos inom 8 timmar ska du dock hoppa över den glömda dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar av Opzelura har rapporterats:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- akne vid applikationsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Opzelura ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tuben och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

När tuben har öppnats ska krämen användas inom 6 månader men inte efter utgångsdatum.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ruxolitinib.
Ett gram kräm innehåller 15 mg ruxolitinib.
- Övriga innehållsämnen är butylerat hydroxitoluen (E321), cetylalkohol, dimetikon (E900), dinatriumedetat (E385), glycerylstearat, paraffin (E905), makrogol, medellångkedjiga triglycerider, metylparahydroxibensoat (E218), fenoxietanol, polysorbat 20 (E432),

propylenglykol (E1520), propylparahydroxibensoat, renat vatten, stearylalkohol, xantangummi (E415).

Se avsnitt 2 ”Opzelura innehåller propylenglykol, cetylalkohol, stearylalkohol, metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat och butylerat hydroxitoluen”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Opzelura kräm är vit till benvit, i aluminiumtub innehållande 100 gram kräm. Varje kartong innehåller en tub.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.