

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema contiene 15 mg de ruxolitinib (como fosfato).

Excipientes con efecto conocido

Propilenglicol (E1520), 150 mg/g de crema

Alcohol cetílico, 30 mg/g de crema

Alcohol estearílico, 17,5 mg/g de crema

Parahidroxibenzoato de metilo (E218), 1 mg/g de crema

Parahidroxibenzoato de propilo, 0,5 mg/g de crema

Butilhidroxitolueno (como antioxidante en parafina blanca) (E321)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Crema de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Opzelura está indicado para el tratamiento del vitíligo no segmentario con localización facial en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Opzelura debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del vitíligo.

Posología

Adultos

La dosis recomendada es una capa fina de crema aplicada dos veces al día sobre las zonas despigmentadas de la piel hasta un máximo del 10% de la superficie corporal (SC), con un mínimo de 8 horas entre aplicaciones de ruxolitinib crema. El 10% de la SC representa una zona que equivale a 10 veces la palma de una mano con los 5 dedos.

No se deben usar más de dos tubos de 100 gramos al mes.

Una repigmentación adecuada puede requerir tratamiento más allá de las 24 semanas. Si en la semana 52 la repigmentación es inferior al 25% en las zonas tratadas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

No es necesario considerar la disminución gradual o progresiva del tratamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios con ruxolitinib crema en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a la limitada exposición sistémica, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios con ruxolitinib crema en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la limitada exposición sistémica, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Como medida de precaución, los pacientes con enfermedad renal en fase terminal no deben utilizar ruxolitinib crema debido a la falta de información sobre su seguridad.

Población de edad avanzada

Un número limitado de pacientes de 65 años o más han participado en estudios clínicos con Opzelura en vitíligo con el fin de determinar si muestran una reacción diferente a la de los pacientes más jóvenes (ver sección 5.1). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de 65 años o más.

Población pediátrica

La posología para adolescentes (de 12 a 17 años) es la misma que para los pacientes adultos.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ruxolitinib crema en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

La crema está indicada para uso cutáneo únicamente.

Evite lavar la piel tratada durante, al menos 2 horas después de la aplicación de ruxolitinib crema.

Se desaconseja aplicar la crema en los labios para evitar su ingestión.

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos después de aplicar la crema, a no ser que se estén tratando las manos. Si otra persona aplica la crema al paciente, debe lavarse las manos después de la aplicación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La crema no está indicada para un uso oftálmico, oral o intravaginal (ver sección 4.2). En caso de exposición accidental de ojos o mucosas, se debe retirar o aclarar la crema con abundante agua.

Perfil de seguridad a largo plazo

Se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo de ruxolitinib crema para el vitíligo. Ruxolitinib crema debe usarse en la zona de la piel mínima necesaria sin excederse las recomendaciones posológicas (sección 4.2).

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado casos de cáncer de piel no melanoma de forma predominante en carcinomas basocelulares, en pacientes tratados con ruxolitinib tópico. La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo, como fototerapia previa o cáncer de piel no melanoma previo. No se ha establecido una relación causal con ruxolitinib tópico. Se recomienda realizar análisis de la piel de manera periódica en todos los pacientes, en particular en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Excipientes con efecto conocido

Propilenglicol

Este medicamento contiene 150 mg de propilenglicol (E1520) en cada gramo de crema, lo que puede provocar irritación en la piel.

Alcohol cetílico y alcohol estearílico

Este medicamento contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico, lo que puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto).

Parahidroxibenzoatos

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo, lo que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Butilhidroxitolueno

Este medicamento contiene butilhidroxitolueno (E321), lo que puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con ruxolitinib administrado por vía tópica.

Las interacciones potenciales con ruxolitinib se consideran bajas debido a la limitada exposición sistémica tras la administración por vía tópica.

Según los datos *in vitro*, ruxolitinib es metabolizado principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Se evaluaron las interacciones potenciales para ruxolitinib oral en estudios clínicos farmacológicos específicos que incluían la administración concomitante de potentes o moderados inhibidores de CYP3A4 o un inductor potente. La concentración plasmática AUC es aproximadamente el doble con la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, mientras que solo se observa un aumento moderado con la administración concomitante de un inhibidor moderado de CYP3A4.

No se ha evaluado el uso concomitante de ruxolitinib crema con otros medicamentos tópicos usados para tratar el vitíligo, y no se recomienda la aplicación conjunta en las mismas zonas de la piel.

La aplicación de otros medicamentos tópicos usados para tratar otras enfermedades en las mismas zonas de la piel debe realizarse un mínimo de 2 horas después de la aplicación de ruxolitinib crema. Esto también se aplica al uso de protector solar o emolientes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Métodos anticonceptivos en mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ruxolitinib en mujeres embarazadas. No existen datos sobre la absorción sistémica de ruxolitinib tópico durante el embarazo. También podría haber factores individuales (por ejemplo, barrera cutánea dañada, uso excesivo) que contribuyan a un aumento de la exposición sistémica.

En estudios realizados en animales se ha demostrado que ruxolitinib resulta tóxico para el embrión y el feto tras la administración oral. No se observó teratogenia en ratas o conejos (ver sección 5.3). El uso de Opzelura está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

No existen datos disponibles relativos a la presencia de ruxolitinib en la leche materna, a los efectos que puede causar en lactantes o a los efectos en la producción de leche tras la aplicación tópica de Opzelura. Tras la administración oral de ruxolitinib a ratas lactantes, ruxolitinib y sus metabolitos estaban presentes en la leche con una concentración 13 veces mayor que la concentración plasmática materna. En estudios realizados en crías de rata, la administración de ruxolitinib dio como resultado efectos en el crecimiento y las medidas óseas (ver sección 5.3). Opzelura está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3) y debe interrumpirse el tratamiento aproximadamente cuatro semanas antes del comienzo de la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles relativos al efecto de ruxolitinib sobre la fertilidad en humanos. En estudios realizados con animales no se observó ningún efecto de ruxolitinib oral sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ruxolitinib crema sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente es acné en el sitio de aplicación (5,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, siendo la primera la más frecuente, de acuerdo con la siguiente categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|------------|-----------------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Acné en el lugar de la aplicación |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis tras la administración cutánea es poco probable. Si se aplica demasiada cantidad de crema, se puede retirar el exceso.

En caso de exposición oftálmica, por mucosa oral o intravaginal accidental, se debe retirar y/o aclarar la crema con abundante agua (ver secciones 4.2 y 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otras preparaciones dermatológicas, agentes para la dermatitis, salvo los corticoesteroides, código ATC: D11AH09

Mecanismo de acción

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. La señalización intracelular de JAK implica la fosforilación y activación de transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Se cree que los linfocitos T citotóxicos productores de IFN γ autoinmunes son los responsables directos de la destrucción de melanocitos en el vitiligo humano. El reclutamiento de linfocitos citotóxicos en la piel lesionada está mediada a través de quimiocinas dependientes del IFN γ , como la CXCL10. La señalización descendente de IFN γ depende de JAK1/2 y el tratamiento con ruxolitinib reduce los niveles de CXCL10 en pacientes con vitiligo.

Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con vehículo y diseñados de manera idéntica (TRuE-V1 y TRuE-V2) participaron un total de 674 pacientes con vitiligo facial y corporal total (facial y no facial) que no superaban el 10% de la SC, con una extensión inicial de la enfermedad que oscilaba entre el 3,2% y el 10,1% de la SC, de 12 años o más (el 10,7% de los pacientes tenían entre 12 y 17 años y el 6,7%, 65 años o más). El 53,1% de los pacientes eran mujeres, el 81,9% eran blancos, el 4,7% eran negros y el 4,2%, asiáticos. La mayoría de los pacientes presentaban los tipos de piel III, IV, V, o VI (67,5%) según la escala Fitzpatrick.

En ambos estudios, se asignaron los pacientes de forma aleatoria en una proporción de 2:1 al tratamiento con ruxolitinib crema o con vehículo dos veces al día durante 24 semanas con una SC afectada que no supera el 10%, seguido de 28 semanas adicionales de tratamiento con ruxolitinib crema dos veces al día para todos los pacientes. La variable de eficacia principal fue la proporción de pacientes que lograron una repigmentación del 75% en el índice de puntuación del área de vitiligo

facial (F-VASI75) en la semana 24. Las variables secundarias principales incluían las proporciones de pacientes que lograron una repigmentación del 90% en F-VASI (F-VASI90), una mejora del 50% en el índice de puntuación del área de vitiligo corporal total (T-VASI50) y una puntuación en la escala de notoriedad del vitiligo (VNS) de 4 o 5 (vitiligo “mucho menos perceptible” o “ya no perceptible”).

En ambos estudios se observó la repigmentación de las lesiones de vitiligo tratadas y la superioridad de ruxolitinib crema sobre la crema vehículo, tal como lo demuestran las diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta para F-VASI75/90, T-VASI50 y la puntuación en la VNS de 4 o 5 en la semana 24 (Tabla 2).

La diferencia entre el efecto del tratamiento y del vehículo se observa numéricamente ya en la semana 12. Se observó una repigmentación continuada según lo evaluado por las puntuaciones de VASI y VNS en la semana 52 en aquellos pacientes que habían aplicado ruxolitinib crema dos veces al día de forma continua desde el inicio. En la Figura 1 se muestra la proporción de pacientes que lograron F-VASI75 durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en los datos agrupados de los estudios TRuE-V1 y TRuE-V2.

Se observan respuestas de tratamiento similares en la semana 52 en aquellos pacientes que pasaron del vehículo a ruxolitinib (Figura 1).

Tabla 2: Porcentaje de pacientes con vitiligo que alcanzaron las variables primarias y secundarias principales en la semana 24 (intención de tratar)^a

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

^a Se corrigieron los resultados primarios y secundarios principales usando el método de imputación múltiple.

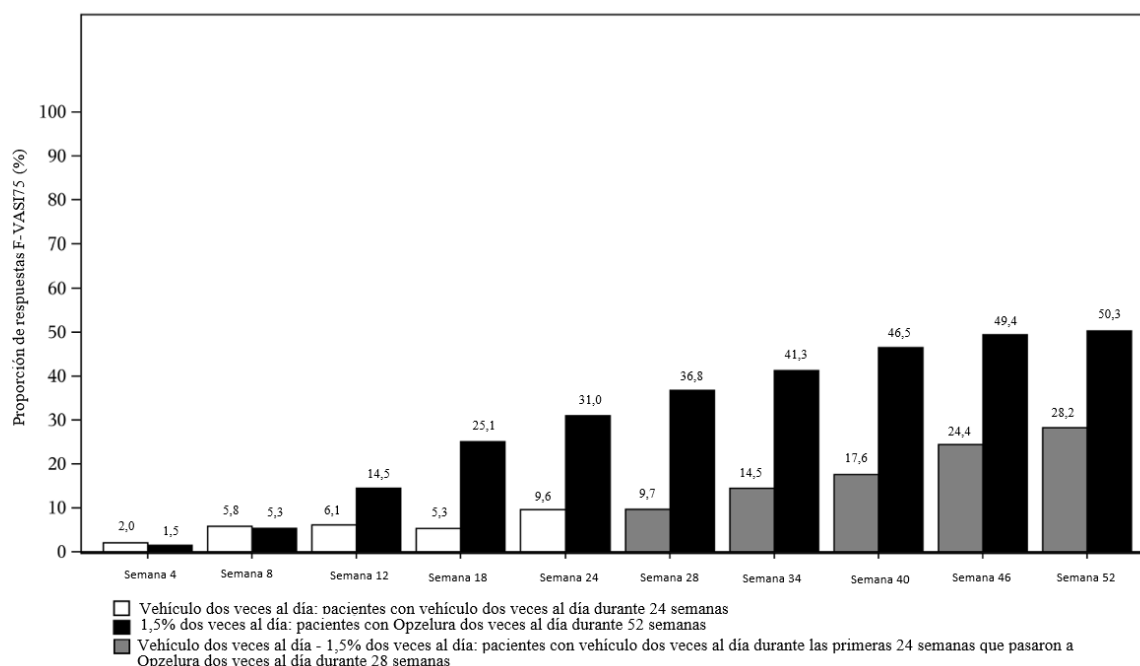
^b valor de $p < 0,0001$

^c valor de $p < 0,001$

^d valor de $p < 0,005$

^e valor de $p < 0,01$

Figura 1: Proporción de pacientes que lograron F-VASI75 durante el periodo de tratamiento de 52 semanas (intención de tratar): datos agrupados de los estudios TRuE-V1 y TRuE-V2



En la semana 52, la tasa de respuesta observada para F-VASI90, T-VASI50 y VNS fue del 30,3%, 51,1% y 36,3%, respectivamente, para la población ITT agrupada.

Población pediátrica

En los estudios pivotaes para el registro se incluyó a un total de 72 adolescentes (de 12 a 18 años; n = 55 ruxolitinib crema, n = 17 vehículo). Los adolescentes que recibieron ruxolitinib mostraron unas tasas de respuesta iguales en las variables primarias y secundarias principales a las 24 semanas en comparación con los adultos de 18 a 65 años.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Opzelura en uno o más subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento del vitíligo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se analizaron las propiedades farmacocinéticas de ruxolitinib crema en 429 sujetos con vitíligo de 12 años de edad y mayores (el 12,6% de los sujetos tenía entre 12 y 17 años) con una afectación de la SC media de $7,31 \pm 2,02\%$ de desviación estándar (rango de 3,2% a 10,0%). Los sujetos se aplicaron aproximadamente $1,58 \text{ mg/cm}^2$ de ruxolitinib crema (el intervalo de dosis fue de aproximadamente de 0,18 a 8,4 gramos de ruxolitinib crema por aplicación) dos veces al día durante 24 semana en las mismas zonas de la piel

La media de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fue de 56,9 nM con una desviación estándar de $\pm 62,6 \text{ nM}$ con un $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ proyectada de $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$ lo cual es aproximadamente el 25% del $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ medio observado en estado estacionario [$2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$] tras la administración oral de 15 mg dos veces al día en voluntarios sanos. La biodisponibilidad tópica media (media geométrica) de ruxolitinib crema en participantes con vitíligo en los datos agrupados de los dos estudios de fase 3 fue del 9,72% (5,78%).

Distribución

Según un estudio *in vitro*, ruxolitinib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

Ruxolitinib es metabolizado por el CYP3A4, y por el CYP2C9 en menor medida.

Eliminación

La semivida de eliminación media de ruxolitinib administrado por vía oral es de aproximadamente 3 horas. La semivida media terminal aparente de ruxolitinib tras la aplicación tópica se estimó en 9 pacientes adultos y adolescentes con una implicación $\geq 25\%$ de la SC con dermatitis atópica es de, aproximadamente, 116 horas, lo que refleja la lenta velocidad de absorción del fármaco más que su velocidad de eliminación.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El AUC estimado y ajustado para la actividad farmacológica de ruxolitinib junto con los metabolitos se duplica, aproximadamente, en caso de enfermedad renal terminal. Como medida de precaución, los pacientes con enfermedad renal terminal no deben utilizar ruxolitinib crema debido a la falta de información sobre su seguridad.

Insuficiencia hepática

Aunque el AUC aumentó tras la administración oral de ruxolitinib en pacientes con insuficiencia hepática, no se observó una relación clara entre la gravedad de la insuficiencia hepática y el aumento del AUC. No es necesario hacer recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado ruxolitinib en estudios farmacológicos de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad de la reproducción, y de carcinogenicidad tras la administración oral. Se realizaron estudios adicionales tras la administración dérmica en cerdos *minipigs* y ratones. Entre los órganos afectados por la acción farmacológica de ruxolitinib en estudios orales de dosis repetida se incluyen la médula ósea, la sangre periférica y los tejidos linfáticos. En perros se observaron infecciones generalmente asociadas con inmunosupresión. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos en los estudios de toxicidad crónica fueron, aproximadamente, 6 y 200 veces mayores en ratas macho y hembra, y 10 veces mayores en perros que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. En un estudio de telemetría realizado en perros se observaron descensos adversos de la presión arterial junto con aumentos del ritmo cardiaco, y en un estudio respiratorio realizado en ratas se observó una disminución del volumen respiratorio por minuto. Los márgenes (basados en $C_{\text{máx}}$ de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos en los estudios realizados en perros y ratas fueron, aproximadamente, 300 y 100 veces mayores, respectivamente, que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. En una evaluación de los efectos neurofarmacológicos del ruxolitinib, no se observó ningún efecto adverso en ratas.

Un estudio de administración dérmica repetida de 3 meses de duración reveló una disminución del recuento de linfocitos en ratones. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos fueron, aproximadamente, 10 veces mayores en ratones macho y 24 veces mayores en ratones hembra que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. También se observó una disminución no adversa de los recuentos de linfocitos periféricos en cerdos *minipigs* en un estudio de toxicidad dérmica de 9 meses de duración. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos fueron, aproximadamente, 3 veces mayores en cerdos *minipigs* que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. Este efecto no se observó en ningún estudio de toxicidad dérmica de 3 meses de duración realizado en cerdos *minipigs*. No se observaron indicios de toxicidad sistémica en cerdos *minipigs* de Göttingen tras la administración tópica de la formulación en crema de ruxolitinib al 1,5% dos veces al día durante 9 meses.

En estudios realizados en crías de rata, la administración de ruxolitinib dio como resultado efectos en el crecimiento y las medidas óseas. Se observó una reducción del crecimiento óseo con dosis ≥ 5 mg/kg/día al iniciar el tratamiento 7 días después del nacimiento (comparable al recién nacido humano) y con dosis ≥ 15 mg/kg/día al iniciar el tratamiento 14 o 21 días después del nacimiento (comparable a un bebé humano de entre 1 y 3 años). Al iniciar el tratamiento 7 días después del nacimiento con dosis ≥ 30 mg/kg/día, se observaron fracturas y una interrupción temprana del desarrollo de las ratas. Según el AUC de la fracción libre, la exposición a niveles sin efecto adverso observado en crías de rata tratadas a partir del día 7 tras el nacimiento fue, aproximadamente, 20 veces mayor que la observada en pacientes adultos con vitíligo, mientras que las exposiciones a las que aparecieron la reducción del crecimiento óseo y las fracturas fueron 22 y 150 veces mayores, respectivamente, que las observadas en pacientes adultos con vitíligo. Los efectos tras el nacimiento fueron generalmente más graves en machos cuando la administración se inició antes. Aparte del desarrollo óseo, los efectos de ruxolitinib en crías de rata fueron similares a los de las ratas adultas. Las crías de rata son más sensibles a la toxicidad de ruxolitinib que las ratas adultas.

La administración oral de ruxolitinib en ratas y conejos durante la gestación disminuyó el peso del feto y aumentó las pérdidas post-implantación en dosis asociadas con la toxicidad materna en estudios de desarrollo embrionario fetal. No se observaron indicios de efectos teratogénicos en ratas ni en conejos. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos para la toxicidad del desarrollo en ratas fueron, aproximadamente, 25 veces mayores que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. No se observaron efectos de ruxolitinib oral sobre la fertilidad en ratas macho o hembra. En un estudio sobre desarrollo pre y posnatal, se observaron unos periodos de gestación ligeramente prolongados, además de un número reducido de lugares de implantación y de crías. En las crías, se observó una disminución del peso corporal medio inicial y, durante un corto periodo de tiempo, una disminución del promedio del aumento de peso. En ratas lactantes, ruxolitinib o sus metabolitos se secretaban en la leche con una concentración 13 veces mayor que la concentración plasmática materna. Ruxolitinib no fue mutágeno ni clastógeno. Ruxolitinib no mostró ningún potencial carcinógeno tras su administración tópica en ratones ni tras su administración oral en ratas albinas y ratones Tg.rasH2.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno (como antioxidante en parafina blanca) (E321)
Alcohol cetílico
Dimeticona (E900)
Edetato disódico (E385)
Estearato de glicerilo autoemulsionante
Macrogol

Triglicéridos de cadena media
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parafina (E905), líquida ligera
Parafina (E905), blanca
Fenoxietanol
Polisorbato 20 (E432)
Propilenglicol (E1520)
Parahidroxibenzoato de propilo
Agua purificada
Alcohol estearílico
Goma xantana (E415)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

21 meses

Después de la primera apertura: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con lacado interior y tapón de polipropileno con punzón.

Tubo de 100 g. Un tubo en cada caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1726/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam

Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quarter}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de cartón exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 g de crema contiene 15 mg de ruxolitinib (como fosfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Butilhidroxitolueno (E321), alcohol cetílico, dimeticona (E900), edetato disódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadena media, parahidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol, polisorbato 20 (E432), propilenglicol (E1520), parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y goma xantana (E415).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

1 tubo (100 g)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Opzelura

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TUBO (etiqueta o tubo impresos) (100 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 g de crema contiene 15 mg de ruxolitinib (como fosfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

E321, alcohol cetílico, E900, E385, estearato de glicerilo, E905, macrogol, triglicéridos de cadena media, E218, fenoxietanol, E432, E1520, parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y E415.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

100 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logotipo de Incyte)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Opzelura 15 mg/g crema ruxolitinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Opzelura y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Opzelura
3. Cómo usar Opzelura
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Opzelura
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Opzelura y para qué se utiliza

Opzelura contiene el principio activo ruxolitinib. Pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la Janus quinasa.

Opzelura se utiliza sobre la piel para tratar el vitíligo facial en adultos y adolescentes a partir de 12 años. El vitíligo es una enfermedad autoinmune, en la que el sistema inmunitario del organismo ataca las células que producen el pigmento melanina de la piel. Esto provoca la pérdida de melanina, dando lugar a manchas de color rosa pálido o blanco en la piel. En el vitíligo, ruxolitinib reduce la actividad del sistema inmunitario contra las células productoras de melanina, lo que permite a la piel producir pigmento y recuperar su color normal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Opzelura

No use Opzelura

- si es alérgico a ruxolitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Opzelura

Opzelura no está indicado para su uso en labios, ojos, boca o vagina. Si la crema entra en contacto por accidente con estas zonas, retire y/o aclare la crema con abundante agua.

Niños menores de 12 años

Opzelura no está indicado para su uso en niños menores de 12 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Opzelura

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No se recomienda utilizar Opzelura al mismo tiempo que otros medicamentos en la piel afectada, ya que no se ha estudiado.

Tras aplicar Opzelura, espere al menos 2 horas antes de aplicar otros medicamentos, protectores solares o cremas/aceites corporales en la misma zona de la piel.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, no debe utilizar Opzelura, ya que no se ha investigado. Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 4 semanas siguientes a la última aplicación de Opzelura.

Se desconoce si ruxolitinib pasa a la leche materna tras su aplicación en la piel. Se desconocen los efectos de este medicamento en lactantes; por lo tanto, no debe utilizar Opzelura si está en periodo de lactancia o tiene intención de estarlo. Puede iniciar el periodo de lactancia aproximadamente cuatro semanas después de aplicarse Opzelura por última vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Opzelura afecte a la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Opzelura contiene propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol estearílico, parahidroxibenzoato de metilo, propil parahidroxibenzoato de propilo y butilhidroxitolueno

- Este medicamento contiene 150 mg de propilenglicol (E1520) en cada gramo de crema, lo que puede provocar irritación en la piel.
- El alcohol cetílico y el alcohol estearílico pueden producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto).
- El parahidroxibenzoato de metilo (E218) y el parahidroxibenzoato de propilo pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- El butilhidroxitolueno (E321) puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Opzelura

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada

- Aplique una capa fina de crema dos veces al día sobre las zonas afectadas de la piel. Espere al menos 8 horas entre una aplicación y otra.
- No debe aplicar crema en más del 10% (una décima parte) del cuerpo; Este área corporal respresenta el equivalente a diez veces la palma de una mano con los cinco dedos.

Forma de administración

- Este medicamento está indicado, únicamente, para su uso sobre la piel.
- No lo aplique en superficies cutáneas distintas a las indicadas por su médico.
- Lávese las manos después de aplicar el medicamento, a no ser que esté tratando sus manos. Si otra persona le aplica el medicamento, deberá lavarse las manos después de la aplicación.
- Evite lavar la piel tratada durante, al menos, 2 horas después de la aplicación de Opzelura.

Duración del uso

Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe aplicarse la crema.

Se recomienda una duración mínima de 6 meses, pero un tratamiento adecuado puede requerir más de 12 meses.

No utilice más de dos tubos de 100 gramos al mes.

Si usa más Opzelura del que debe

Si esto ocurre, retire el exceso de crema.

Si olvidó usar Opzelura

Si ha olvidado aplicar la crema en el plazo previsto, hágalo cuando se percate y continúe con la pauta posológica normal. Sin embargo, si la siguiente dosis programada es dentro de 8 horas, no aplique la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con Opzelura:

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes)

- acné en el lugar de la aplicación

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Opzelura

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el tubo y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

Una vez abierto el tubo, utilice la crema en un plazo de 6 meses, pero no después de la fecha de caducidad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Opzelura

- El principio activo es ruxolitinib.
Cada gramo de crema contiene 15 mg de ruxolitinib.
- Los demás componentes son butilhidroxitolueno (E321), alcohol cetílico, dimeticona (E900), edetato disódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadena media, parahidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol, polisorbato 20 (E432), propilenglicol (E1520), parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y goma xantana (E415).

Consulte la sección 2 “Opzelura contiene propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol estearílico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y butilhidroxitolueno”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Opzelura crema es de color blanco a blanquecino y se suministra en un tubo de aluminio con 100 g de crema. Un tubo en cada caja.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>