

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opzelura 15 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram crème bevat 15 mg ruxolitinib (als fosfaat).

Hulpstoffen met bekend effect

Propyleenglycol (E1520), 150 mg/g crème

Cetylalcohol, 30 mg/g crème

Stearylalcohol, 17,5 mg/g crème

Methylparahydroxybenzoaat (E218), 1 mg/g crème

Propylparahydroxybenzoaat, 0,5 mg/g crème

Butylhydroxytolueen (als antioxidant in paraffine, wit, zacht) (E321)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte tot gebroken witte crème

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Opzelura is geïndiceerd voor de behandeling van non-segmentale vitiligo in het gelaat bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar oud.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Opzelura moet worden opgestart en opgevolgd door artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van non-segmentale vitiligo.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis is een dun laagje crème dat tweemaal daags wordt aangebracht op de gedepigmenteerde huid, met een maximum van 10% van het lichaamsoppervlak. De ruxolitinib-crème moet worden aangebracht met een tussenpoos van minimaal 8 uur. 10% van het lichaamsoppervlak is een gebied dat zo groot is als 10 keer één handpalm met de 5 vingers.

Er mogen niet meer dan twee tubes van 100 gram per maand worden gebruikt.

Voor een tevredenstellende repigmentatie kan een langere behandeling dan 24 weken nodig zijn. Als er na 52 weken sprake is van minder dan 25% repigmentatie, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Het is niet nodig de therapie af te bouwen.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen onderzoeken met ruxolitinib-crème uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Vanwege de beperkte systemische blootstelling is dosisaanpassing echter niet nodig bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen onderzoeken met ruxolitinib-crème uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Vanwege de beperkte systemische blootstelling is dosisaanpassing echter niet nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Vanwege het gebrek aan veiligheidsgegevens mag ruxolitinib-crème als voorzorgsmaatregel niet worden gebruikt bij patiënten met nierziekte in het eindstadium.

Ouderen

Er was een te beperkt aantal patiënten van 65 jaar en ouder ingeschreven in de klinische onderzoeken naar Opzelura bij vitiligo om te kunnen bepalen of zij anders reageerden dan jongere proefpersonen (zie rubriek 5.1). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Pediatrische patiënten

De dosering voor jongeren (12-17 jaar) is hetzelfde als voor volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van ruxolitinib-crème bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De crème is uitsluitend bedoeld voor cutaan gebruik.

Was de behandelde huid ten minste 2 uur na het aanbrengen van ruxolitinib-crème niet.

De crème mag niet op de lippen worden aangebracht, om inslikken te voorkomen.

Geef patiënten de instructie om na het aanbrengen van de crème hun handen te wassen, tenzij net hun handen worden behandeld. Als iemand anders de crème aanbrengt bij de patiënt, moet diegene na het aanbrengen de handen wassen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De crème is niet bedoeld voor oftalmisch, oraal of intravaginaal gebruik (zie rubriek 4.2). Indien de ogen of slijmvliezen per ongeluk in contact komen met de crème, moet de crème zorgvuldig worden afgeveegd en/of moeten de ogen/slijmvliezen met water worden gespoeld.

Veiligheid op lange termijn

Het veiligheidsprofiel voor langdurig gebruik van ruxolitinib-crème voor vitiligo is niet bekend. Ruxolitinib-crème moet worden aangebracht op een zo klein mogelijk huidoppervlak en de doseringsaanbevelingen (rubriek 4.2) mogen niet worden overschreden.

Niet-melanome huidkanker

Bij patiënten die werden behandeld met topische ruxolitinib, werd niet-melanome huidkanker (hoofdzakelijk basaalcelcarcinomen) gemeld. Bij de meeste van deze patiënten was er sprake van risicofactoren, zoals voorafgaande fotherapie of eerdere niet-melanome huidkanker. Er is geen oorzakelijk verband vastgesteld met topische ruxolitinib. Het wordt aanbevolen om de huid van alle patiënten, vooral degene met een verhoogd risico op huidkanker, regelmatig te onderzoeken.

Hulpstoffen met bekend effect

Propyleenglycol

Dit middel bevat 150 mg propyleenglycol (E1520) per gram crème, dat huidirritatie kan veroorzaken.

Cetylalcohol en stearylalcohol

Dit middel bevat cetylalcohol en stearylalcohol, die plaatselijk huidreacties (bijv. contactdermatitis) kunnen veroorzaken.

Parahydroxybenzoaten

Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat, die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

Butylhydroxytolueen

Dit middel bevat butylhydroxytolueen (E321), dat plaatselijk huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met topisch toegediende ruxolitinib.

De kans op interacties met ruxolitinib wordt klein geacht, omdat de systemische blootstelling na topische toediening beperkt is.

Op basis van in vitrogegevens wordt ruxolitinib hoofdzakelijk geklaard door het CYP3A4-metabolisme (cytochroom P450 3A4). De kans op interacties werd beoordeeld voor orale ruxolitinib in gerichte klinische farmacologische onderzoeken, met onder andere de gelijktijdige toediening van krachtige of matige CYP3A4-remmers of een krachtige inductor. De oppervlakte onder plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) wordt nagenoeg verdubbeld bij gelijktijdige toediening van een krachtige CYP3A4-remmer, terwijl slechts een lichte stijging werd waargenomen bij gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4-remmer.

Het gebruik van ruxolitinib-crème in combinatie met andere topische geneesmiddelen voor de behandeling van vitiligo is niet beoordeeld en gelijktijdige toepassing op hetzelfde huidoppervlak wordt niet aanbevolen.

Andere topische geneesmiddelen voor de behandeling van andere aandoeningen op hetzelfde huidoppervlak mogen minimaal 2 uur na het aanbrengen van ruxolitinib-crème worden aangebracht. Dit geldt ook voor het gebruik van zonnebrandcrème of verzachtende crèmes.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 4 weken na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ruxolitinib bij zwangere vrouwen. Gegevens over systemische absorptie van topische ruxolitinib tijdens de zwangerschap ontbreken. Er kunnen ook individuele factoren (bv. beschadigde huidbarrière, overmatig gebruik) zijn die bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling.

Uit dieronderzoek is gebleken dat ruxolitinib bij orale toediening embryotoxisch en foetotoxisch is. Bij ratten en konijnen werd geen teratogeniciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Opzelura is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van ruxolitinib in moedermelk, de effecten op een kind dat borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie na topische toepassing van Opzelura. Na orale toediening van ruxolitinib aan zogende ratten waren ruxolitinib en/of de metabolieten ervan aanwezig in de melk, met een concentratie die 13 keer hoger was dan de concentratie in matернаal plasma. Bij onderzoeken met onvolwassen ratten resulteerde orale toediening van ruxolitinib in effecten op de groei en de botgrootte (zie rubriek 5.3). Opzelura is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3) en de behandeling moet circa 4 weken vóór aanvang van de borstvoedingsperiode worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ruxolitinib op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij dieronderzoek werd geen effect van orale ruxolitinib op de vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ruxolitinib-crème heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerking die het meeste voorkwam, is acne op de toedieningsplaats (5,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt op frequentie, waarbij de meest voorkomende frequentie eerst vermeld staat. Hierbij worden de volgende aanduidingen gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Acne op de toedieningsplaats

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Overdosering na cutane toediening is onwaarschijnlijk. Als er te veel crème is aangebracht, kan het teveel worden afgeveegd.

In het geval van onbedoeld contact met de ogen, het mondslijmvlies of de vagina moet de crème zorgvuldig worden afgeveegd en/of moet het betroffen gebied met water worden gespoeld (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige dermatologische preparaten, middelen voor dermatitis, excl. corticosteroiden, ATC-code: D11AH09

Werkingsmechanisme

Ruxolitinib is een JAK-remmer (Janus-kinase) met selectiviteit voor de JAK1- en JAK2-isovormen. Intracellulaire JAK-signalering omvat de rekrutering van STAT's (signal transducers and activators of transcription) naar cytokinereceptoren, en hieropvolgende modulatie van genexpressie. Van auto-immune IFN γ -producerende cytotoxische T-lymfocyten wordt gedacht dat ze direct verantwoordelijk zijn voor de vernietiging van melanocyten bij vitiligo bij mensen. Rekrutering van cytotoxische lymfocyten naar beschadigde huid wordt gemedieerd via IFN γ -afhankelijke chemokinen, zoals CXCL10. Stroomafwaartse signalering van IFN γ is JAK1/2-afhankelijk en behandeling met ruxolitinib verlaagt de CXCL10-concentraties bij patiënten met vitiligo.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee dubbelblinde, gerandomiseerde, vehiculum-gecontroleerde onderzoeken met identieke opzet (TRuE-V1 en TRuE-V2) werden in totaal 674 patiënten ingeschreven. Zij hadden vitiligo in het gelaat en het totale lichaamsoppervlak met vitiligo (gelaat en niet-gelaat) bedroeg niet meer dan 10% van het lichaamsoppervlak. Bij aanvang varieerde de aandoening van 3,2% tot 10,1% van het lichaamsoppervlak. De patiënten waren 12 jaar en ouder (10,7% van de patiënten was 12 tot 17 jaar en 6,7% was 65 jaar of ouder). 53,1% van de patiënten was vrouw, 81,9% van de patiënten was blank, 4,7% was zwart en 4,2% was Aziatisch. De meerderheid van de patiënten had Fitzpatrick-huidtype III, IV, V of VI (67,5%).

In beide onderzoeken werden patiënten in de verhouding 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met ruxolitinib-crème of vehiculum tweemaal daags gedurende 24 weken, waarbij het betroffen lichaamsoppervlak niet meer bedroeg dan 10%, gevolgd door een aanvullende behandeling van 28 weken met ruxolitinib-crème BID voor alle patiënten. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het aandeel patiënten dat bij week 24 75% repigmentatie bereikte volgens de *Facial Vitiligo Area Scoring Index* (F-VASI75). De belangrijkste secundaire eindpunten omvatten het aandeel patiënten dat 90% repigmentatie bereikte volgens de F-VASI (F-VASI90), 50% verbetering op het hele lichaam volgens de *Vitiligo Area Scoring Index* (T-VASI50), en een score van 4 of 5 op de *Vitiligo Noticeability Scale* (VNS) (vitiligo 'veel minder opvallend' of 'niet langer merkbaar').

Bij beide onderzoeken werden repigmentatie van de behandelde vitiligolaesies en superioriteit van ruxolitinib-crème boven vehiculum-crème waargenomen, zoals aangetoond door statistisch significante verschillen in de responspercentages voor F-VASI75/90, T-VASI50 en VNS-score van 4 of 5 bij week 24 (tabel 2).

Het verschil in behandelingseffect tegenover het vehiculum komt al vroeg, in week 12, in de cijfers tot uitdrukking. Bij patiënten die ruxolitinib-crème vanaf de baseline tweemaal daags hadden aangebracht, werd aan de hand van de VASI- en VNS-scores tot en met week 52 voortgezette

repigmentatie waargenomen. Het aandeel patiënten dat in de loop van de behandelperiode van 52 weken F-VASI75 bereikte, staat vermeld in afbeelding 1. Hierin staan gepoolde gegevens van onderzoeken TRuE-V1 en TRuE-V2.

Soortgelijke behandelresponsen werden in week 52 gezien bij patiënten die van vehiculum overstapten op ruxolitinib (afbeelding 1).

Tabel 2: Percentage patiënten met vitiligo die de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten bereikten bij week 24 (intent-to-treat)^a

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

^a Primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten werden gecorrigeerd met behulp van meervoudige-imputatiemethode.

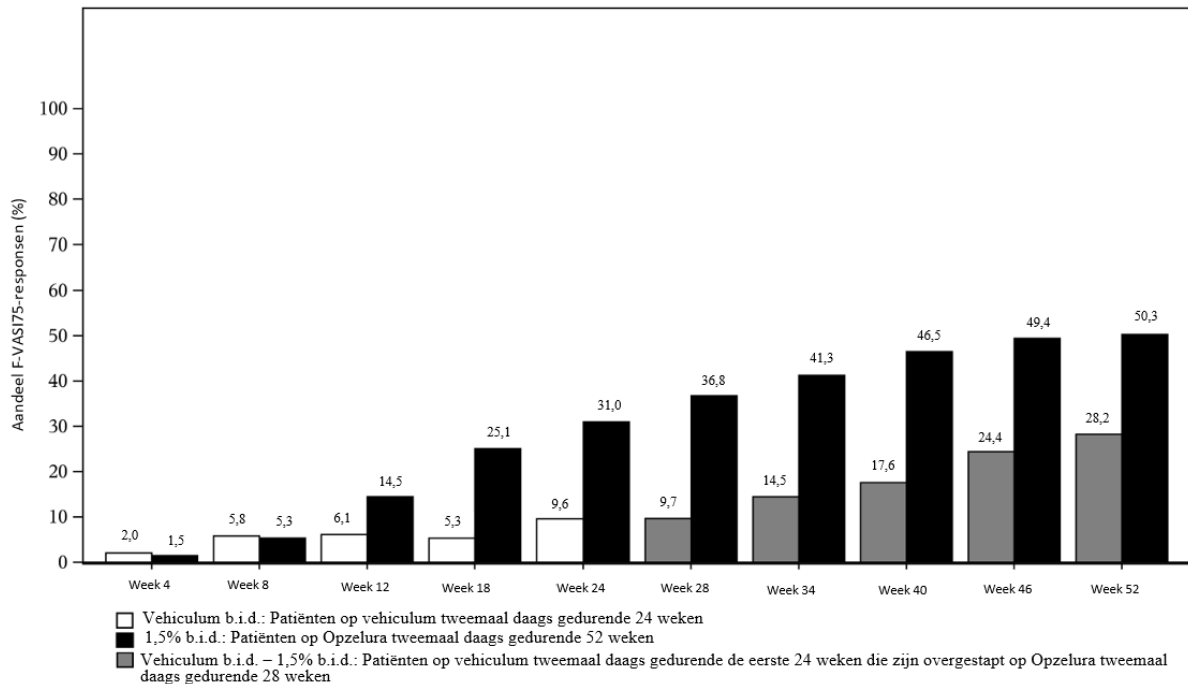
^b p-waarde < 0,0001

^c p-waarde < 0,001

^d p-waarde < 0,005

^e p-waarde < 0,01

Afbeelding 1: Aandeel patiënten dat F-VASI75 bereikte tijdens de behandelperiode van 52 weken (Intent-to-treat) – gepoolde gegevens uit onderzoeken TRuE-V1 en TRuE-V2



Bij week 52 was het waargenomen responspercentage voor F-VASI90, T-VASI50 en VNS van de gepoolde ITT-populatie respectievelijk 30,3%, 51,1% en 36,3%.

Pediatische patiënten

In totaal werden 72 jongeren (12-18 jaar; n = 55 ruxolitinib-crème, n = 17 vehiculum) opgenomen in de hoofdonderzoeken. Bij behandeling met ruxolitinib toonden de jongeren na 24 weken gelijke responspercentages op de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten, in vergelijking met volwassenen van 18-65 jaar oud.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Opzelura in een of meerdere subgroepen van pediatische patiënten voor de behandeling van vitiligo (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van ruxolitinib-crème werd onderzocht bij 429 proefpersonen met vitiligo in de leeftijd van 12 jaar en ouder (12,6% was 12-17 jaar oud) met een gemiddeld ± STD betrokken lichaamsoppervlak van $7,31 \pm 2,02\%$ (bereik 3,2% tot 10,0%). Proefpersonen brachten gedurende 24 weken tweemaal daags circa $1,58 \text{ mg/cm}^2$ ruxolitinib-crème (dosissbereik was circa 0,18 gram tot 8,4 gram ruxolitinib-crème per toediening) aan op hetzelfde huidoppervlak.

De gemiddelde ± STD steady-state dalplasmaconcentratie was $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$ met een geprojecteerde $\text{AUC}_{0-12\text{u}}$ bij $683 \pm 751 \text{ h}\cdot\text{nM}$. Dit is circa 25% van de waargenomen gemiddelde $\text{AUC}_{0-12\text{u}}$ in steady-state ($2716 \text{ h}\cdot\text{nM}$) na 15 mg orale toediening tweemaal daags bij gezonde deelnemers. De gemiddelde (geometrisch gemiddelde) topische biobeschikbaarheid voor ruxolitinib-crème bij deelnemers met vitiligo in de gepoolde gegevens van de twee fase 3-onderzoeken was 9,72% (5,78%).

Distributie

Uit een in vitro-onderzoek blijkt dat ruxolitinib voor 97% gebonden wordt aan humane plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie

Ruxolitinib wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C9.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van oraal toegediende ruxolitinib bedraagt circa 3 uur. De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd van ruxolitinib na topische toepassing van Opzelura werd geschat bij 9 volwassenen en jongeren met een lichaamsoppervlak van $\geq 25\%$ getroffen door atopische dermatitis. Deze halfwaardetijd bedroeg circa 116 uur, wat eerder wijst op de trage absorptiesnelheid van het geneesmiddel dan op de eliminatiesnelheid van het geneesmiddel.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen

De geschatte AUC die wordt aangepast voor de farmacologische activiteit van ruxolitinib en de metabolieten, verdubbelt nagenoeg bij nierziekte in het eindstadium (ESRD). Vanwege het gebrek aan gegevens over de veiligheid mag Opzelura als voorzorgsmaatregel niet worden gebruikt bij patiënten met ESRD.

Leverfunctiestoornissen

Hoewel de AUC toenam na orale toediening van ruxolitinib bij patiënten met een leverfunctiestoornis, was er geen duidelijk verband tussen de ernst van de leverfunctiestoornis en de toename van de AUC. Een doseeradvies is niet nodig bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ruxolitinib werd onderzocht in onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit, en carcinogeniteit na orale toediening. Er werden aanvullende onderzoeken uitgevoerd na dermale toediening bij minivarkens en muizen. Doelorganen geassocieerd met de farmacologische werking van ruxolitinib in onderzoeken met orale, herhaalde dosering, waren het beenmerg, het perifere bloed en lymfoïde weefsels. Infecties die gewoonlijk geassocieerd worden met immunosuppressie werden bij honden waargenomen. Bij onderzoeken naar chronische toxiciteit waren de marges (gebaseerd op niet-gebonden AUC) van de spiegel zonder bijwerkingen circa 6 en 200 maal hoger bij mannetjes- en vrouwtjesratten, en 10 maal hoger bij honden. Dit gold in vergelijking met de systemische blootstelling die werd waargenomen bij patiënten met vitiligo die tweemaal daags 1,5% ruxolitinib-crème aanbrachten. In een telemetrie-onderzoek bij honden werden nadelige dalingen van de bloeddruk samen met een stijging van de hartfrequentie waargenomen en in een respiratoir onderzoek bij ratten werd een nadelige daling van het minuutvolume gemeld. De marges (gebaseerd op niet-gebonden C_{max}) van de spiegel zonder bijwerkingen in onderzoeken bij honden en ratten, waren respectievelijk circa 300 en 100 maal hoger dan de systemische blootstelling die werd waargenomen bij patiënten met vitiligo die tweemaal daags 1,5% ruxolitinib-crème aanbrachten. Er werden geen nadelige effecten gemeld bij een evaluatie van de neurofarmacologische effecten van ruxolitinib bij ratten.

Een 3 maanden durend onderzoek met dermale, herhaalde dosering bracht een verlaagd aantal lymfocyten bij muizen aan het licht. De marges (gebaseerd op niet-gebonden AUC) van de spiegel zonder bijwerkingen waren circa 10 maal hoger bij mannetjesratten en 24 maal hoger bij vrouwtjesratten in vergelijking met de systemische blootstelling die werd waargenomen bij patiënten met vitiligo die tweemaal daags 1,5% ruxolitinib-crème aanbrachten. In een 9 maanden durend onderzoek naar dermale toxiciteit werden ook niet-nadelige verlaagde aantallen lymfocyten in het perifere bloed waargenomen bij minivarkens. De marges (gebaseerd op niet-gebonden AUC) van de

spiegel zonder bijwerkingen bij minivarkens waren circa 3 maal hoger in vergelijking met de systemische blootstelling die werd waargenomen bij patiënten met vitiligo die tweemaal daags 1,5% ruxolitinib-crème aanbrachten. Dit effect werd niet waargenomen in een 3 maanden durend onderzoek naar dermale toxiciteit bij minivarkens. Er werd bij Göttinger minivarkens geen bewijs van systemische toxiciteit waargenomen nadat gedurende maximaal 9 maanden tweemaal daags 1,5% ruxolitinib-crème topisch werd toegediend.

Bij onderzoeken met onvolwassen ratten resulteerde orale toediening van ruxolitinib in effecten op de groei en de botgrootte. Een verminderde botgroei werd waargenomen bij doses ≥ 5 mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 7 na de geboorte (vergelijkbaar met pasgeborenen bij mensen) en bij ≥ 15 mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 14 of dag 21 na de geboorte (vergelijkbaar met een kind van 1-3 jaar). Breuken en vroegtijdig sterven werden bij ratten waargenomen bij doses ≥ 30 mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 7 na de geboorte. Op basis van de niet-gebonden AUC was de blootstelling bij NOAEL (niveau zonder waarneembaar schadelijk effect) bij onvolwassen ratten die al op dag 7 na de geboorte werden behandeld, circa 20 maal hoger dan die van volwassen patiënten met vitiligo, terwijl de verminderde botgroei en breuken optraden bij blootstellingen die respectievelijk 22 en 150 maal hoger waren dan bij volwassen patiënten met vitiligo. De effecten waren in het algemeen ernstiger bij mannetjesdieren en wanneer de toediening eerder in de postnatale periode werd gestart. Met uitzondering van de botontwikkeling waren de effecten van ruxolitinib bij onvolwassen ratten vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. Onvolwassen ratten zijn gevoeliger voor ruxolitinib-toxiciteit dan volwassen ratten.

Bij onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling leidde orale toediening van ruxolitinib bij ratten en konijnen tijdens de dracht tot een lager foetusgewicht en een hoger post-implantatieverlies bij doses die geassocieerd worden met maternale toxiciteit. Er was geen bewijs voor een teratogeen effect bij ratten en konijnen. De marges (gebaseerd op niet-gebonden AUC) van de spiegel zonder bijwerkingen voor ontwikkelingstoxiciteit bij ratten waren circa 25 maal hoger dan de systemische blootstelling die werd waargenomen bij patiënten met vitiligo die tweemaal daags 1,5% ruxolitinib-crème aanbrachten. Er werden bij mannetjes- en vrouwtjesratten geen effecten van orale ruxolitinib op de vruchtbaarheid waargenomen. In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling werden een licht verlengde duur van de dracht, een verlaagd aantal implantatieplaatsen en een lager aantal geboren jongen waargenomen. Bij de jongen werden een lager gemiddeld geboortegewicht en een korte periode van een lagere gemiddelde lichaamsgewichttoename gezien. Bij zogende ratten werden ruxolitinib en/of zijn metabolieten in de melk uitgescheiden in een concentratie die 13 keer hoger was dan de plasmaconcentratie bij het moederdier. Ruxolitinib was niet mutageen of clastogeen. Ruxolitinib toonde geen carcinogeen potentieel aan na topische toediening bij muizen of na orale toediening bij Sprague-Dawley-ratten en Tg.rasH2-muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen (als antioxidant in paraffine, wit, zacht) (E321)

Cetylalcohol

Dimeticon (E900)

Dinatriumedetaat (E385)

Zelfemulgerend glycerylstearaat

Macrogol

Middellangeketentriglyceriden

Methylparahydroxybenzoaat (E218)

Paraffine (E905), vloeibaar, licht

Paraffine (E905), wit, zacht

Fenoxyethanol

Polysorbaat 20 (E432)

Propyleenglycol (E1520)

Propylparahydroxybenzoaat

Gezuiverd water
Stearylalcohol
Xanthaangom (E415)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

21 maanden

Na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met lakcoating aan de binnenkant en een polypropyleen dop met doorprikpunt.

Tube van 100 g. Eén tube per doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1726/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opzelura 15 mg/g crème
ruxolitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 g crème bevat 15 mg ruxolitinib (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Butylhydroxytolueen (E321), cetylalcohol, dimeticon (E900), dinatriumedetaat (E385), glycerylstearaat, paraffine (E905), macrogol, middellange keten triglyceriden, methylparahydroxybenzoaat (E218), fenoxoethanol, polysorbaat 20 (E432), propyleenglycol (E1520), propylparahydroxybenzoaat, gezuiverd water, stearylalcohol en xanthaangom (E415).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Crème

1 tube (100 g)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Cutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Opzelura

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TUBE (bedrukte tube of etiket) (100 g)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opzelura 15 mg/g crème
ruxolitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 g crème bevat 15 mg ruxolitinib (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

E321, cetylalcohol, E900, E385, glycerylstearaat, E905, macrogol, middellange keten triglyceriden, E218, fenoxxyethanol, E432, E1520, propylparahydroxybenzoaat, gezuiverd water, stearylalcohol en E415.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Crème

100 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Cutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Incyte Biosciences Distribution B.V. (als Incyte-logo)

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Opzelura 15 mg/g crème ruxolitinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Opzelura en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Opzelura en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Opzelura bevat de werkzame stof ruxolitinib. Het maakt deel uit van een groep geneesmiddelen die Janus-kinase-remmers worden genoemd.

Dit middel wordt bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar op de huid gebruikt voor de behandeling van vitiligo in het gelaat. Vitiligo is een auto-immuunziekte waarbij het immuunsysteem van het lichaam de cellen die het huidpigment melanine produceren, aanvalt. Dit leidt tot het verlies van melanine, waardoor lichttroze of witte vlekken op de huid ontstaan. Bij vitiligo beperkt ruxolitinib de activiteit van het immuunsysteem tegen de melanineproducerende cellen, zodat de huid pigment produceert en de normale kleur terugkrijgt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor ruxolitinib of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik op de lippen, in de ogen, mond of vagina. Als de crème per ongeluk op deze gebieden terechtkomt, moet u de crème zorgvuldig afvegen en/of het gebied spoelen met water.

Kinderen tot 12 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar, omdat het nog niet onderzocht is bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Opzelura nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het wordt afgeraden om dit middel tegelijkertijd met een ander geneesmiddel op de betroffen huid te gebruiken, omdat dat niet onderzocht is.

Wacht na het aanbrengen van dit middel ten minste 2 uur voordat u andere geneesmiddelen, zonnebrandcrème of crème/olie op hetzelfde huidgebied aanbrengt.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit middel mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, omdat dit nog niet onderzocht is. Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 4 weken na de laatste toepassing van dit middel.

Het is niet bekend of ruxolitinib na aanbrengen op de huid overgaat in de moedermelk. De effecten van dit geneesmiddel op baby's die borstvoeding krijgen, zijn onbekend. Daarom mag dit middel niet worden gebruikt als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven. Ongeveer vier weken nadat u dit middel voor het laatst heeft aangebracht, mag u beginnen met borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit middel de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt.

Opzelura bevat propyleenglycol, cetylalcohol, stearylalcohol, methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat en butylhydroxytolueen

- Dit middel bevat 150 mg propyleenglycol (E1520) per gram crème, wat huidirritatie kan veroorzaken.
- Cetylalcohol en stearylalcohol kunnen plaatselijk huidreacties (bijv. contactdermatitis) veroorzaken.
- Methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).
- Butylhydroxytolueen (E321) kan plaatselijk huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering

- Breng tweemaal daags een dun laagje crème aan op de aangetaste huidgebieden. Breng de crème aan met een tussenpoos van ten minste 8 uur.
- De crème mag niet worden aangebracht op meer dan 10% (een tiende) van uw lichaam. Dit oppervlak is een gebied dat net zo groot is als tien keer één handpalm met de vijf vingers.

Wijze van toediening

- Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor gebruik op de huid.
- Breng het niet aan op andere huidoppervlakken dan de oppervlakken die uw arts heeft aangegeven.
- Was uw handen na het aanbrengen van de crème, tenzij u uw handen behandelt. Als iemand anders de crème bij u aanbrengt, moet diegene na het aanbrengen de handen wassen.
- Was de behandelde huid ten minste 2 uur na het aanbrengen van dit middel niet.

Gebruiksduur

Uw arts bepaalt hoelang u de crème moet gebruiken.

Een minimale duur van 6 maanden wordt aanbevolen, maar het kan langer dan 12 maanden duren om een tevredenstellend resultaat te behalen.

Gebruik niet meer dan twee tubes van 100 gram per maand.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als dit het geval is, veegt u het teveel aan crème af.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeten bent om de crème op het geplande tijdstip aan te brengen, breng de crème dan alsnog aan zodra u eraan denkt. Ga daarna verder met het normale doseringsschema. Als de volgende geplande dosis echter binnen 8 uur moet worden aangebracht, slaat u de gemiste dosis over.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van Opzelura:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- acne op de toedieningsplaats

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de tube en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Na opening kunt u de crème gedurende 6 maanden gebruiken, maar niet na de houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit geneesmiddel is ruxolitinib.
Eén gram crème bevat 15 mg ruxolitinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn butylhydroxytolueen (E321), cetylalcohol, dimeticon (E900), dinatriumedetaat (E385), glycerylstearaat, paraffine (E905), macrogol, middellangeketentriglyceriden, methylparahydroxybenzoaat (E218), fenoxxyethanol, polysorbaat 20 (E432), propyleenglycol (E1520), propylparahydroxybenzoaat, gezuiverd water, stearylalcohol, xanthaangom (E415).

Zie rubriek 2 "Opzelura bevat propyleenglycol, cetylalcohol, stearylalcohol, methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat en butylhydroxytolueen".

Hoe ziet Opzelura eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Opzelura is een witte tot gebroken witte crème in een aluminium tube van 100 g. Elke doos bevat één tube.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.