

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g creme

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um grama de creme contém 15 mg de ruxolitinib (como fosfato).

Excipientes com efeito conhecido

Propilenoglicol (E1520), 150 mg/g de creme

Álcool cetílico, 30 mg/g de creme

Álcool estearílico, 17,5 mg/g de creme

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218), 1 mg/g de creme

Para-hidroxibenzoato de propilo, 0,5 mg/g de creme

Hidroxitolueno butilado (como um antioxidante em parafina branca mole) (E321)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Creme

Creme branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Opzelura é indicado para o tratamento de vitiligo não-segmentar com envolvimento facial em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Opzelura deverá ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de vitiligo não-segmentar.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é uma camada fina de creme, aplicada duas vezes por dia nas zonas da pele despigmentada até um máximo de 10% da área da superfície corporal (ASC), com um mínimo de 8 horas entre as duas aplicações de ruxolitinib creme. 10% da ASC representa uma área equivalente a 10 vezes a palma de uma mão com os 5 dedos.

Não deverão ser usados mais de duas bisnagas de 100 gramas por mês.

A repigmentação satisfatória pode exigir o tratamento além das 24 semanas. Se houver menos de 25% de repigmentação em áreas tratadas na semana 52, deverá ser considerada a descontinuação do tratamento.

Não há necessidade de ponderar a redução gradual da terapêutica.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos com o ruxolitinib creme em doentes com compromisso hepático. No entanto, devido à limitada exposição sistémica, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos com o ruxolitinib creme em doentes com compromisso renal. No entanto, devido à limitada exposição sistémica, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal. Como medida de precaução, o ruxolitinib creme não deverá ser usado por doentes com doença renal em fase terminal, devido à ausência de dados relacionados com a segurança.

Idosos

Foi incluído um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos de idade em estudos clínicos com Opzelura no vitiligo, de forma a determinar se respondem de forma diferente de participantes mais jovens (ver secção 5.1). Não é necessário ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

População pediátrica

Para adolescentes (12-17 anos), a posologia é a mesma que para os adultos.

A segurança e eficácia de ruxolitinib creme em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O creme destina-se apenas a uso cutâneo.

Evitar lavar a pele tratada durante pelo menos 2 horas após a aplicação de ruxolitinib creme.

O creme não deve ser aplicado nos lábios de forma a evitar a ingestão.

Os doentes devem ser instruídos para lavarem as mãos depois de aplicarem o creme, a menos que sejam as mãos que estejam a ser tratadas. Se outra pessoa aplicar o creme no doente, esta deverá lavar as mãos após a aplicação.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O creme não se destina a utilização oftálmica, oral ou intravaginal (ver secção 4.2). Em casos de exposição acidental nos olhos ou membranas mucosas, o creme deverá ser totalmente retirado e/ou enxaguado com água.

Segurança da utilização de longo prazo

O perfil de segurança da utilização de longo prazo de ruxolitinib creme para o vitiligo não é conhecido. Ruxolitinib creme deve ser usado na menor área de pele necessária e as recomendações de posologia (secção 4.2) não devem ser excedidas.

Cancro de pele não-melanoma

Foram notificados cancros de pele não-melanoma (CPNM), predominantemente carcinomas basocelular, em doentes tratados com ruxolitinib tópico. A maioria destes doentes tinha fatores de risco, como fototerapia anterior ou CPNM anterior. Não foi estabelecida uma relação causal com o ruxolitinib tópico. É recomendada examinação cutânea periódica em todos os doentes, particularmente nos que têm fatores de risco para cancro da pele.

Excipientes com efeito conhecido

Propilenoglicol

Este medicamento contém 150 mg de propilenoglicol (E1520) em cada grama de creme, que pode causar irritação da pele.

Álcool cetílico e álcool estearílico

Este medicamento contém álcool cetílico e álcool estearílico, que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto).

Para-hidroxibenzoatos

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo, que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Hidroxitolueno butilado

Este medicamento contém hidroxitolueno butilado (E321), que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com ruxolitinib administrado topicamente.

Considera-se que o potencial de interações com ruxolitinib é baixo devido à exposição sistémica limitada após administração tópica.

Com base nos dados *in vitro*, o ruxolitinib é predominantemente depurado pelo metabolismo de citocromo P450 3A4 (CYP3A4). O potencial de interação foi avaliado para o ruxolitinib oral em estudos clínicos de farmacologia dedicados, que incluíram a coadministração de inibidores fortes ou moderados de CYP3A4 ou um indutor forte. A AUC do plasma é aproximadamente duplicada com a coadministração de um inibidor potente de CYP3A4, tendo sido observado apenas um modesto aumento com a coadministração de um inibidor moderado de CYP3A4.

A utilização do creme de ruxolitinib em combinação com outros medicamentos tópicos usados para o tratamento de vitiligo não foi avaliada e a co-aplicação nas mesmas áreas de pele não é recomendada.

Outros medicamentos tópicos que sejam usados para tratar outras condições nas mesmas áreas de pele, devem ser aplicados com um mínimo de 2 horas após a aplicação do creme de ruxolitinib. Isto é também aplicável à utilização de protetor solar e de emolientes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e nas 4 semanas após descontinuação do tratamento.

Gravidez

Não há, ou há um volume limitado de dados sobre a utilização de ruxolitinib em mulheres grávidas. Não existem dados sobre a absorção sistêmica de ruxolitinib tópico durante a gravidez. Poderá haver fatores individuais (por exemplo, barreira cutânea danificada, utilização excessiva), que contribuem para uma maior exposição sistêmica.

Estudos em animais revelaram que o ruxolitinib é embriotóxico e fetotóxico após a administração oral. Não foi observada teratogenicidade em ratos ou coelhos (ver secção 5.3). Opzelura é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a presença de ruxolitinib no leite materno, efeitos na criança lactente ou efeitos sobre a produção de leite após aplicação tópica de Opzelura. Após a administração oral de ruxolitinib em ratos a amamentar, o ruxolitinib e/ou os seus metabolitos estavam presentes no leite com uma concentração 13 vezes superior do que a concentração plasmática materna. Em estudos em ratos juvenis, a administração oral de ruxolitinib resultou em efeitos sobre o crescimento e medidas de ossos (ver secção 5.3). Opzelura é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3) e o tratamento tem de ser descontinuado aproximadamente 4 semanas antes do início da amamentação.

Fertilidade

Não há dados em humanos sobre o efeito de ruxolitinib na fertilidade. Em estudos animais, não foi observado efeito de ruxolitinib oral sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ruxolitinib creme sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente é acne no local da aplicação (5,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, com a mais frequente em primeiro lugar, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Acne no local da aplicação

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem após administração cutânea é improvável. Caso seja aplicado demasiado creme, o excesso pode ser removido.

Em casos de exposição acidental oftálmica, na mucosa oral, ou intravaginal, o creme deverá ser totalmente retirado e/ou enxaguado com água (ver secções 4.2 e 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações dermatológicas, agentes para dermatite, excluindo corticosteroides, código ATC: D11AH09

Mecanismo de ação

Ruxolitinib é um inibidor da Janus Kinase (JAK) com seletividade para as isoformas JAK1 e JAK2. A JAK intracelular envolve o recrutamento de STAT (transdutores de sinal e ativadores da transcrição) a recetores de citocinas e subsequente modulação da expressão genética. Os linfócitos citotóxicos T produtores de IFN γ autoimunes são considerados como sendo diretamente responsáveis pela destruição de melanocitos na vitiligo humana. O recrutamento de linfócitos citotóxicos para a pele lesionada é mediado por quimiocinas dependentes de IFN γ , como CXCL10. A sinalização posterior de IFN γ é dependente de JAK1/2 e o tratamento com ruxolitinib reduz os níveis de CXCL10 em doentes com vitiligo.

Eficácia e segurança clínicas

Dois estudos em dupla ocultação, aleatorizados, de veículo controlado de desenho idêntico (TRuE-V1 e TRuE-V2) incluíram um total de 674 doentes que têm vitiligo na face e uma área corporal total com vitiligo (facial e não facial) que não excede os 10% de ASC, com extensão da doença inicial que variava entre os 3,2% e os 10,1% de ASC, com idades entre os 12 anos e mais (10,7% dos doentes tinha entre 12 e 17 anos de idade e 6,7% tinha 65 anos ou mais). As mulheres constituíam 53,1% dos doentes, 81,9% dos doentes era branco, 4,7% negros e 4,2% asiáticos. A maioria dos doentes tinha tipos de pele Fitzpatrick III, IV, V ou VI (67,5%).

Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados 2:1 para o tratamento com ruxolitinib creme ou veículo, duas vezes por dia, durante 24 semanas com uma ASC afetada não superior a 10%, seguido de 28 semanas de tratamento adicional com ruxolitinib creme BID em todos os doentes. O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a proporção de doentes que alcançou os 75% de repigmentação no Índice de Classificação da Área de Vitiligo facial (F-VASI75) na semana 24. Os parâmetros de avaliação secundários principais incluíram as proporções de doentes que alcançaram uma repigmentação de 90% na F-VASI (F-VASI90), melhoria de 50% no Índice de Classificação da Área de Vitiligo do corpo completo (T-VASI50) e uma pontuação na escala observacional de Vitiligo (VNS) de 4 ou 5 (vitiligo «muito mesmo observável» ou «já não observável»).

A repigmentação das lesões de vitiligo tratadas e a superioridade do ruxolitinib creme sobre o creme de veículo foram observadas para ambos os estudos, conforme demonstrado pelas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de resposta para a F-VASI75/90, T-VASI50 e pontuação VNS de 4 ou 5 na semana 24 (Tabela 2).

A diferença no efeito do tratamento em relação ao veículo surge numericamente logo na semana 12. A repigmentação continuada, conforme avaliada pelas pontuações VASI e VNS, foi observada até à semana 52 para os doentes que aplicaram continuamente ruxolitinib creme duas vezes por dia desde a situação basal. A proporção de doentes que alcançaram a F-VASI75 ao longo do período de

tratamento de 52 semanas nos dados agrupados do estudo TRuE-V1 e TRuE-V2 é apresentada na Figura 1.

Foram observadas respostas ao tratamento semelhantes na semana 52 para os que passaram do veículo para o ruxolitinib (Figura 1).

Tabela 2: Percentagem de doentes com vitiligo que alcançam parâmetros de avaliação de segurança primários e secundários na semana 24 (intenção de tratar)^a

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Veículo	Opzelura	Veículo
	(N = 221)	(N = 109)	(N = 222)	(N = 109)
F-VASI75 (%)	29,8	7,4	30,9	11,4
Diferença na taxa de resposta (IC 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
Diferença na taxa de resposta (IC 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
Diferença na taxa de resposta (IC 95%)	15,5 ^d (8,339, 22,592)	-	17,1 ^c (9,538, 24,721)	-
VNS 4 ou 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Diferença na taxa de resposta (IC 95%)	21,2 ^c (14,271, 28,143)	-	15,5 ^d (8,515, 22,561)	-

^a Os resultados primários e secundários principais foram corrigidos usando o método de imputação múltiplo.

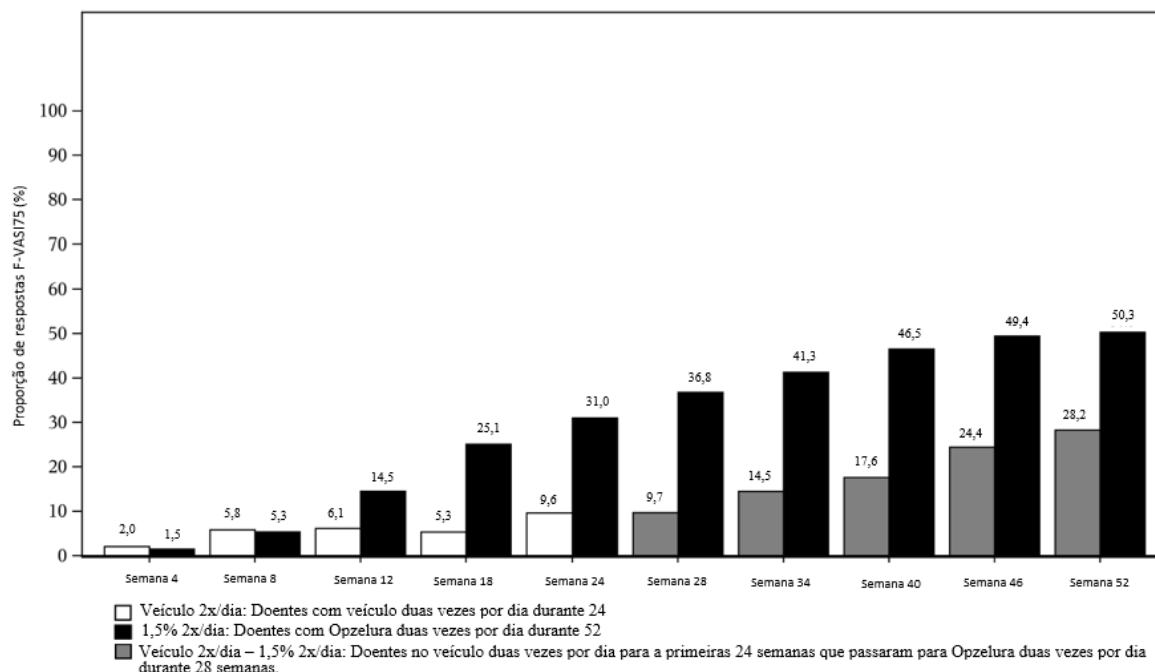
^b valor de $p < 0,0001$

^c valor de $p < 0,001$

^d valor de $p < 0,005$

^e valor de $p < 0,01$

Figura 1: A proporção de doentes que alcançaram a F-VASI75 ao longo do período de tratamento de 52 semanas (intenção de tratar) nos dados agrupados do estudo TRuE-V1 e TRuE-V2.



Na semana 52, a taxa de resposta observada para F-VASI90, T-VASI50 e VNS foi de 30,3%, 51,1% e 36,3% respetivamente para a população agrupada de ITT.

População pediátrica

Foi incluído um total de 72 adolescentes (12-18 anos; n = 55 ruxolitinib creme, n = 17 veículo) nos estudos pivô. Os adolescentes revelaram taxas de resposta igual nos parâmetros de avaliação primários e secundários principais nas 24 semanas, quando tratados com ruxolitinib, quando comparados com adultos entre os 18 e os 65 anos de idade.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Opzelura em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento de vitiligo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética de ruxolitinib creme foi investigada em 429 participantes com vitiligo, a partir dos 12 anos de idade (12,6% tinham 12-17 anos de idade) com uma média \pm DTS de envolvimento de ASC de $7,31 \pm 2,02\%$ (intervalo 3,2% a 10,0%). Os participantes aplicaram aproximadamente $1,58 \text{ mg/cm}^2$ de ruxolitinib creme (intervalo de dose foi de aproximadamente 0,18 gramas a 8,4 gramas de ruxolitinib creme por aplicação) nas mesmas áreas da pele, duas vezes por dia e ao longo de 24 semanas.

A média \pm DTS estacionária nas concentrações plasmáticas foi de $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$ com uma AUC_{0-12h} projetada de $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$, que é aproximadamente 25% da AUC_{0-12h} média observada em estado estacionário ($2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$) após 15 mg de administração oral, duas vezes por dia, em participantes saudáveis. A biodisponibilidade tópica média (média geométrica) para o ruxolitinib creme nos participantes com vitiligo nos dados agrupados dos dois estudos de Fase 3 foi de 9,72% (5,78%).

Distribuição

Com base no estudo *in vitro*, o ruxolitinib é 97% ligado às proteínas do plasma humano, principalmente à albumina.

Biotransformação

O ruxolitinib é metabolizado pelo CYP3A4 e, em menor medida, pelo CYP2C9.

Eliminação

A semivida média de eliminação do ruxolitinib administrado por via oral é de aproximadamente 3 horas. A semivida terminal média aparente de ruxolitinib após aplicação tópica de Opzelura foi estimada em 9 doentes adultos e adolescentes com envolvimento de ASC $\geq 25\%$ com dermatite tópica e é de aproximadamente 116 horas, refletindo a lenta taxa de absorção do medicamento em vez da taxa de eliminação do medicamento.

Populações especiais

Compromisso renal

A AUC estimada, que é ajustada para a atividade farmacológica de ruxolitinib mais os metabolitos aumenta em aproximadamente duas vezes em caso de doença renal em fase terminal (DRT). Como medida de precaução, o Opzelura não deverá ser usado por doentes com DRT, devido à ausência de dados relacionados com a segurança.

Compromisso hepático

Embora a AUC tenha aumentado após a administração oral de ruxolitinib em doentes com compromisso hepático, não houve uma relação clara entre a gravidade do compromisso hepático e o aumento na AUC. Não é necessário aconselhamento de dose para doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ruxolitinib foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva, e em estudos de carcinogenicidade após administração oral. Foram realizados estudos adicionais após administração dérmica em porcos anão e ratinhos. Os órgãos alvo associados à ação farmacológica de ruxolitinib nos estudos de dose repetida oral incluíram medula óssea, sangue periférico e tecidos linfoides. Foram observadas infeções geralmente associadas com a imunossupressão em cães. As margens (com base na AUC não ligada) em níveis não-adversos nos estudos de toxicidade crónica foram aproximadamente entre 6 e 200 vezes nos ratos macho e fêmea e de 10 vezes em cães, em relação à exposição sistémica observada em doentes com vitiligo que aplicaram 1,5% de ruxolitinib creme duas vezes por dia. Foram observadas diminuições adversas na pressão arterial, juntamente com aumento na frequência cardíaca, num estudo de telemetria canina, e foi observada uma diminuição adversa no volume de minutos num estudo respiratório em ratos. As margens (com base na $C_{\text{máx}}$ não ligada) em níveis não-adversos nos estudos com cães e ratos foram aproximadamente entre 300 e 100 vezes superiores em relação à exposição sistémica observada em doentes com vitiligo que aplicaram 1,5% de ruxolitinib creme duas vezes por dia. Não foram observados efeitos adversos na avaliação de efeitos neurofarmacológicos de ruxolitinib em ratos.

Um estudo de dose repetida dérmica de 3 meses revelou diminuição nas contagens de linfócitos em ratinhos. As margens (com base na AUC não ligada) em níveis não-adversos foram aproximadamente entre 10 vezes em ratinhos macho e 24 vezes em ratinhos fêmea em relação à exposição sistémica observada em doentes com vitiligo que aplicaram 1,5% de ruxolitinib creme duas vezes por dia. Foram também observadas diminuições não adversas nas contagens de linfócitos periféricos em porcos anão, num estudo de toxicidade dérmica de 9 meses. As margens (com base na AUC não ligada) em níveis não-adversos em porcos anão foram aproximadamente entre 3 vezes em relação à exposição sistémica observada em doentes com vitiligo que aplicaram 1,5% de ruxolitinib creme duas vezes por dia. Este efeito não foi observado num estudo de toxicidade dérmica de 3 meses em porcos

anão. Não foi observada evidência de toxicidade sistêmica em porcos anão de Gottingen após administração tópica de formulação de 1,5% de ruxolitinib creme duas vezes por dia durante até 9 meses.

Em estudos em ratos juvenis, a administração oral de ruxolitinib resultou em efeitos sobre o crescimento e medidas de ossos. Foi observado crescimento ósseo reduzido em doses ≥ 5 mg/kg/dia quando o tratamento teve início no dia pós-natal 7 (comparável a um recém-nascido humano) e de ≥ 15 mg/kg/dia quando o tratamento teve início nos dias pós-natais 14 ou 21 (comparável a uma criança humana, 1 a 3 anos). Foram observadas fraturas e terminações precoces de ratos em doses ≥ 30 mg/kg/dia, quando o tratamento havia ocorrido no dia pós-natal 7. Com base na AUC não ligada, a exposição ao NOAEL (sem nível de efeito adverso observado) em ratos juvenis tratados logo ao dia pós-natal 7 foi de aproximadamente 20 vezes a de doentes adultos com vitiligo, enquanto o crescimento ósseo reduzido e as fraturas ocorreram em exposições que eram entre 22 e 150 vezes a de doentes adultos com vitiligo, respectivamente. Os efeitos foram geralmente mais graves em machos e quando a administração era iniciada mais cedo no período pós-natal. Além do desenvolvimento ósseo, os efeitos de ruxolitinib em ratos juvenis foram semelhantes aos de ratos adultos. Os ratos juvenis eram mais sensíveis do que os ratos adultos à toxicidade de ruxolitinib.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal, a administração oral de ruxolitinib a ratos e coelhos durante a gestação resultaram numa diminuição de peso fetal e aumento da perda pós-implantação em doses associadas a toxicidade materna. Não há evidência de um efeito teratogênico em ratos e coelhos. As margens (com base na AUC não ligada) em níveis não-adversos para a toxicidade de desenvolvimento em ratos foram de aproximadamente 25 vezes em relação à exposição sistêmica observada em doentes com vitiligo que aplicaram 1,5% de ruxolitinib creme duas vezes por dia. Não foram observados efeitos de ruxolitinib oral na fertilidade de ratos macho e fêmea. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, foi observado um período de gestação ligeiramente prolongado, número reduzido de locais de implantação e número reduzido de crias geradas. Nas crias, foram observadas diminuições nos pesos corporais iniciais médios e um curto período de diminuição na média de ganho de peso corporal. Em ratos a amamentar, o ruxolitinib e/ou os seus metabolitos estavam presentes no leite com uma concentração 13 vezes superior do que a concentração plasmática materna. O ruxolitinib não foi mutagênico ou clastogênico. Ruxolitinib não revelou potencial carcinogênico após administração tópica em ratinhos ou após administração oral em ratos Sprague-Dawley ou ratinhos Tg.rasH2.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxitolueno butilado (como um antioxidante em parafina branca mole) (E321)
Álcool cetílico
Dimeticone (E900)
Edetato dissódico (E385)
Estearato de glicerilo auto-emulsificante
Macrogol
Triglicéridos de cadeia média
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Parafina (E905), líquida leve
Parafina (E905), branca mole
Fenoxietanol
Polissorbato 20 (E432)
Propilenoglicol (E1520)
Para-hidroxibenzoato de propilo
Água purificada
Álcool estearílico
Goma xantana (E415)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

21 meses

Após a primeira abertura: 6 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga de alumínio contendo um revestimento lacado interno com uma tampa de punção de polipropileno.

Bisnaga de 100 g. Uma bisnaga por embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1726/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdão
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opzelura 15 mg/g creme
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

1 g de creme contém 15 mg de ruxolitinib (como fosfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hidroxitolueno butilado (E321), álcool cetílico, dimeticone (E900), edetato dissódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadeia média, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol, polissorbato 20 (E432), propilenoglicol (E1520), para-hidroxibenzoato de propilo, água purificada, álcool estearílico e goma xantana (E415).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Creme

1 bisnaga (100 g)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Opzelura

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**BISNAGA (bisnaga ou rótulo impresso) (100 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opzelura 15 mg/g creme
ruxolitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

1 g de creme contém 15 mg de ruxolitinib (como fosfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

E321, álcool cetílico, E900, E385, estearato de glicerilo, E905, macrogol, triglicéridos de cadeia média, E218, fenoxietanol, E432, E1520, para-hidroxibenzoato de propilo, água purificada, álcool estearílico e E415.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Creme

100 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logótipo Incyte)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Opzelura 15 mg/g creme ruxolitinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Opzelura e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Opzelura
3. Como utilizar Opzelura
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Opzelura
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Opzelura e para que é utilizado

Opzelura contém a substância ativa ruxolitinib. Pertence a um grupo de medicamentos designados por inibidores de Janus Kinase.

Opzelura é utilizado na pele para o tratamento de vitiligo com envolvimento facial em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. O vitiligo é uma doença autoimune, onde o sistema imunitário do corpo ataca as células que produzem o pigmento da pele melanina. Pode causar uma perda de melanina, levando a zonas de pele rosa pálido ou brancas. No vitiligo, o ruxolitinib reduz a atividade do sistema imunitário contra as células produtoras de melanina, permitindo que a pele produza pigmento e volte a ganhar a sua cor normal.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Opzelura

Não utilize Opzelura

- se tem alergia ao ruxolitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Opzelura

Opzelura não se destina a utilização nos lábios, olhos, boca ou vagina. Caso o creme entre acidentalmente em contacto com estas áreas, limpe totalmente e/ou retire o creme com água.

Crianças com menos de 12 anos

Não dê Opzelura a crianças com menos de 12 anos pois não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Opzelura

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, ou tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Utilizar Opzelura ao mesmo tempo que outros medicamentos na pele afetada não é recomendado, pois não foi estudado.

Depois de aplicar Opzelura, aguarde pelo menos 2 horas antes de aplicar outros medicamentos, protetor solar ou cremes/óleos do corpo na mesma área da pele.

Gravidez e amamentação

Opzelura não deve ser usado por mulheres grávidas ou a amamentar, pois tal não foi investigado. Se é mulher em idade fértil, deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 4 semanas depois de aplicar o Opzelura pela última vez.

Desconhece-se se o ruxolitinib passa para o leite materno depois de o aplicar na pele. Os efeitos deste medicamento em crianças lactentes são desconhecidos; logo, o Opzelura não deve ser usado se estiver a amamentar ou a planejar amamentar. Pode começar a amamentar aproximadamente quatro semanas depois de aplicar o Opzelura pela última vez.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que o Opzelura tenham efeitos sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Opzelura contém propilenoglicol, álcool cetílico, álcool estearílico, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo e hidroxitolueno butilado

- Este medicamento contém 150 mg de propilenoglicol (E1520) em cada grama de creme, que pode causar irritação da pele.
- O álcool cetílico e álcool estearílico podem causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto).
- O para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).
- O hidroxitolueno butilado (E321) pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação nos olhos e nas membranas mucosas.

3. Como utilizar Opzelura

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose recomendada

- Aplique uma camada fina de creme, duas vezes por dia, em áreas afetadas da sua pele. Aguarde pelo menos 8 horas entre aplicações.
- O creme não deve ser usado em mais de 10% (um décimo) do seu corpo. Esta área de superfície representa o equivalente a dez vezes a palma de uma mão com os cinco dedos.

Modo de administração

- Este medicamento destina-se apenas a uso na pele.
- Não aplique em superfícies da pele que não as indicadas pelo seu médico.
- Lave as suas mãos depois de aplicar este medicamento, a menos que esteja a tratar as suas mãos. Se outra pessoa lhe aplicar o creme, esta deverá lavar as mãos após a aplicação.
- Evite lavar a pele tratada durante pelo menos 2 horas após a aplicação de Opzelura.

Duração da utilização

O seu médico irá decidir sobre quanto tempo deverá utilizar o creme.

É recomendada uma duração mínima de 6 meses, mas o tratamento satisfatório pode exigir mais de 12 meses.

Não use mais do que duas bisnagas de 100 gramas por mês.

Se utilizar mais Opzelura do que deveria

Limpe o creme em excesso caso tal ocorra.

Caso se tenha esquecido de utilizar Opzelura

Caso se tenha esquecido de aplicar o creme no horário previsto, faça-o assim que se lembrar e depois continue no seu horário de administração habitual. Porém, se a administração da dose agendada seguinte for em menos de 8 horas, ignore a dose em falta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis com o Opzelura:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- acne no local da aplicação

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Opzelura

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na bisnaga e embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima dos 30°C.

Depois da bisnaga ser aberta, use o creme no prazo de 6 meses, mas não após o prazo de validade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Opzelura

- A substância ativa é ruxolitinib.
Um grama de creme contém 15 mg de ruxolitinib.
- Os outros componentes são hidroxitolueno butilado (E321), álcool cetílico, dimeticone (E900), edetato dissódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadeia média, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol,

polissorbato 20 (E432), propilenoglicol (E1520), para-hidroxibenzoato de propilo, água purificada, álcool estearílico e goma xantana (E415).

Ver secção 2 «Opzelura contém propilenoglicol, álcool cetílico, álcool estearílico, para-hidroxibenzoato metilo, para-hidroxibenzoato de propilo e hidroxitolueno butilado».

Qual o aspeto de Opzelura e o conteúdo da embalagem

Opzelura creme é de cor branca a esbranquiçada, fornecido numa bisnaga de alumínio contendo 100 g de creme. Há uma bisnaga por embalagem.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amesterdão

Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.