

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opzelura 15 mg/g cremă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram de cremă conține ruxolitinib 15 mg (sub formă de fosfat).

### Excipienți cu efect cunoscut

Propilenglicol (E1520), 150 mg/g de cremă

Alcool cetilic, 30 mg/g de cremă

Alcool stearilic, 17,5 mg/g de cremă

Metilhidroxibenzoat (E218), 1 mg/g de cremă

Propilhidroxibenzoat, 0,5 mg/g de cremă

Butilhidroxitoluen (sub formă de antioxidant în parafină, alb moale) (E321)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

Cremă de culoare albă până la aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Opzelura este indicat pentru tratamentul vitiligoului nesegmentat cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea Opzelura trebuie inițiată și supravegheată de medici cu experiență în diagnosticul și tratamentul vitiligoului nesegmentat.

#### Doze

##### *Adulți*

Doza recomandată este un strat subțire de cremă aplicat de două ori pe zi pe zonele cu piele depigmentată până la cel mult 10% din aria suprafeței corporale (ASC), cu un interval de minim 8 ore între două aplicări de ruxolitinib cremă. ASC 10% reprezintă o suprafață de 10 ori mai mare decât palma unei mâini împreună cu cele 5 degete.

Nu trebuie să se utilizeze mai mult de două tuburi de 100 grame pe lună.

Repigmentarea satisfăcătoare poate necesita un tratament cu durata de peste 24 săptămâni. Dacă în săptămâna 52 repigmentarea pe suprafețele tratate este sub 25%, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Nu este necesar să se aibă în vedere reducerea treptată a dozei de tratament.

## *Grupuri speciale de pacienți*

### Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii cu ruxolitinib cremă la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, ținând cont de expunerea sistemică limitată, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii cu ruxolitinib cremă la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, ținând cont de expunerea sistemică limitată, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Ca măsură de precauție, ruxolitinib cremă nu trebuie utilizat de către pacienții cu boală renală în stadiu terminal, din cauza lipsei datelor privind siguranța.

### Vârstnici

Un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste au fost înrolați în studiile clinice efectuate cu Opzelura pentru vitiligo pentru a se stabili dacă aceștia răspund diferit față de subiecții mai tineri (vezi pct. 5.1). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

### Copii și adolescenți

Pentru adolescenți (12-17 ani), dozele sunt aceleași ca pentru adulți.

Siguranța și eficacitatea ruxolitinibului cremă la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Crema este indicată numai pentru administrare cutanată.

Trebuie evitată spălarea pielii tratate timp de cel puțin 2 ore după aplicarea ruxolitinibului cremă.

Crema nu trebuie aplicată pe buze, pentru a evita ingerarea.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini după ce aplică crema, exceptând cazul în care zona tratată este pe mâini. Dacă altă persoană îi aplică pacientului crema, după aplicare aceasta trebuie să se spele pe mâini.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Crema nu este indicată administrării oftalmice, orale sau intravaginale (vezi pct. 4.2). În caz de expunere accidentală la nivelul ochilor saumucoaselor, crema trebuie ștearsă și/sau spălată cu apă.

### Siguranță pe termen lung

Profilul de siguranță al utilizării de lungă durată pentru vitiligo a ruxolitinibului cremă nu este cunoscut. Ruxolitinibul cremă trebuie utilizat pe o suprafață cutanată cât mai mică posibil și în dozele recomandate (pct. 4.2).

## Cancer de piele non-melanom

La pacienții cărora li s-a administrat topic ruxolitinib s-a raportat neoplasm cutanat non-melanocitar (CCNM), predominant carcinom cu celule bazale. Majoritatea acestor pacienți prezentau factori de risc, de exemplu fototerapie anterioară sau CCNM în antecedente. Nu a fost stabilită o relație cauzală cu ruxolitinibul administrat topic. Se recomandă examinarea cutanată periodică la toți pacienții, mai ales la cei care prezintă factori de risc de neoplasm cutanat.

## Excipienți cu efect cunoscut

### *Propilenglicol*

Acest medicament conține 150 mg propilenglicol (E1520) per fiecare gram de cremă, care poate determina iritație cutanată.

### *Alcool cetilic și alcool stearilic*

Acest medicament conține alcool cetilic și alcool stearilic, care pot provoca reacții adverse cutanate localizate (de exemplu, dermatită de contact).

### *Parahidroxibenzoați*

Acest medicament conține metilhidroxibenzoat (E218) și propilhidroxibenzoat, care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

### *Butilhidroxitoluen*

Acest medicament conține butilhidroxitoluen (E321), care poate provoca reacții adverse cutanate localizate (de exemplu dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau mucoaselor.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu ruxolitinib administrat topic.

Potențialul de interacțiune cu ruxolitinibul se consideră a fi scăzut datorită expunerii sistemice limitate după administrarea topică.

Pe baza datelor *in vitro*, ruxolitinibul este în principal metabolizat prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Potențialul de interacțiune a fost evaluat pentru ruxolitinibul administrat oral în studii de farmacologie clinică dedicate care au inclus administrarea concomitentă a unor inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 sau a unui inductor puternic. ASC plasmatică devine aproape dublă în cazul administrării concomitente a unui inhibitor puternic al CYP3A4, în timp ce, în cazul administrării concomitente a unui inhibitor moderat al CYP3A4, s-a observat numai o creștere modestă.

Utilizarea ruxolitinib cremă în asociere cu alte medicamente administrate topice, utilizate în tratamentul vitiligoului, nu a fost evaluată, iar aplicarea concomitentă pe aceleași suprafețe de piele nu este recomandată.

Alte medicamente cu administrare topic utilizate pentru tratarea altor afecțiuni pe aceleași suprafețe cutanate trebuie aplicate cu cel puțin 2 ore după aplicarea ruxolitinib cremă. Acest lucru este valabil și pentru utilizarea cremelor cu factor de protecție solară sau a emolientelor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Contracepția la femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 săptămâni după întreruperea tratamentului.

## Sarcina

Datele provenite din utilizarea ruxolitinibului la femeile gravide lipsesc sau sunt limitate. Datele privind absorbția sistemică a ruxolitinibului cu administrare topică în timpul sarcinii lipsesc. De asemenea, pot exista factori individuali (de exemplu, barieră cutanată deteriorată, utilizare excesivă) care contribuie la creșterea expunerii sistemice.

Studiile la animale au evidențiat că ruxolitinibul este embriotoxic și fetotoxic în urma administrării orale. Nu s-a observat teratogenitate la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Opzelura este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

## Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la prezența ruxolitinibului în laptele uman, privind efectele asupra sugarilor sau efectele asupra lactației după aplicarea topică a Opzelura. După administrarea orală a ruxolitinib la femeile de șobolan care alăptau, ruxolitinibul și/sau metaboliții acestuia au fost prezenți în lapte într-o concentrație de 13 ori mai mare decât concentrația plasmatică maternă. În studiile efectuate cu exemplare tinere de șobolan, administrarea orală a ruxolitinib a dus la efecte asupra creșterii și valorilor parametrilor osoși (vezi pct. 5.3). Opzelura este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3) și tratamentul trebuie întrerupt cu aproximativ 4 săptămâni înainte de începerea alăptării.

## Fertilitatea

Nu există date privind efectul ruxolitinibului asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-a observat niciun efect al ruxolitinibului administrat pe cale orală privind fertilitatea.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ruxolitinib cremă nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă este acneea la nivelul locului de aplicare (5,8%).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cea mai frecventă fiind prima, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1: Reacții adverse**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Acnee la nivelul locului de aplicare

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

Supradozajul după administrarea cutanată este puțin probabil. Dacă s-a aplicat o cantitate prea mare de cremă, excesul poate fi îndepărtat prin ștergere.

În caz de expunere accidentală la nivel oftalmic, al mucoasei bucale sau intravaginal, crema trebuie îndepărtată prin ștergere și/sau spălare cu apă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate de uz dermatologic, medicamente pentru dermatită, cu excepția corticosteroizilor, codul ATC: D11AH09

#### Mecanism de acțiune

Ruxolitinibul este un inhibitor al kinazei Janus (JAK) cu selectivitate pentru izoformele JAK1 și JAK2. Semnalul JAK intracelular implică recrutarea de STAT (traductori de semnal și activatori de transcripție) pentru receptorii de citokine și modularea ulterioară a expresiei genetice. Se consideră că limfocitele T citotoxice autoimune care produc IFN $\gamma$  sunt direct responsabile pentru distrugerea melanocitelor în vitiligo la om. Recrutarea limfocitelor citotoxice la nivelul leziunii cutanate este mediată prin intermediul citokinelor chemotactice dependente de IFN $\gamma$ , de exemplu CXCL10. Semnalizarea IFN $\gamma$  în aval depinde de JAK1/2, iar tratamentul cu ruxolitinib reduce valorile CXCL10 la pacienții cu vitiligo.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Două studii în regim dublu-orb, randomizate, controlate cu substanță vehicul, cu design identic (TRuE-V1 și TRuE-V2) au înrolat în total 674 pacienți cu vitiligo la nivelul feței, iar suprafața totală a corpului afectată de vitiligo (facială și non-facială) nu depășea 10% BSA, cu o extensie a bolii la inițierea studiilor variind între 3,2% și 10,1% din BSA, cu pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani (10,7% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și 6,7% aveau 65 ani sau peste). Femeile au reprezentat 53,1% dintre pacienți, 81,9% dintre pacienți erau de rasă caucaziană, 4,7% de rasă neagră și 4,2% origine asiatică. Majoritatea pacienților aveau fototip cutanat de tip III, IV, V sau VI (67,5%) conform clasificării Fitzpatrick.

În ambele studii, pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru tratament cu ruxolitinib cremă sau substanță vehicul de două ori pe zi timp de 24 săptămâni, BSA afectată nedepășind 10%, perioadă urmată de încă 28 săptămâni de tratament cu ruxolitinib cremă de două ori pe zi la toți pacienții. Criteriul final principal de eficacitate l-a constituit proporția de pacienți care au atins un nivel de

repigmentare de 75%, evaluat prin Indexul scorului suprafeței cu vitiligo (F-VASI75) în săptămâna 24. Principalele criterii finale secundare au inclus proporția de pacienți care au atins un nivel de repigmentare de 90%, evaluat prin F-VASI (F-VASI90), o îmbunătățire cu 50% a indexului scorului suprafeței cu vitiligo la nivelul întregului corp (T-VASI50) și un scor pe scala nivelului de observare al vitiligoului (VNS) de 4 sau 5 (vitiligo „mult mai puțin observabil” sau „nu mai este observabil”).

Repigmentarea leziunilor de vitiligo tratate și superioritatea ruxolitinibului cremă față de crema cu substanță vehicul au fost observate în ambele studii, după cum s-a demonstrat prin diferențele semnificative statistic dintre ratele de răspuns pentru F-VASI75/90, T-VASI50 și scorul VNS de 4 sau 5 în săptămâna 24 (Tabelul 2).

Diferența dintre efectele tratamentului față de substanța vehicul se observă numeric încă din săptămâna 12. Continuarea repigmentării, evaluată prin scorurile VASI și VNS, s-a observat până în săptămâna 52 la pacienții care au aplicat continuu ruxolitinib cremă de două ori pe zi de la momentul inițial. Proporția de pacienți care au atins F-VASI75 în decursul perioadei de tratament de 52 săptămâni în datele cumulate din studiile TRuE-V1 și TRuE-V2 este prezentată în Figura 1.

S-au observat răspunsuri similare la tratament în săptămâna 52 pentru persoanele care au efectuat conversia de la substanța vehicul la ruxolitinib (Figura 1).

**Tabelul 2: Procent de pacienți cu vitiligo care au îndeplinit criteriile finale principale și secundare importante în săptămâna 24 (intenție de tratament)<sup>a</sup>**

	TRuE-V1		TRuE-V2	
	Opzelura	Substanță vehicul	Opzelura	Substanță vehicul
	(N = 221)	(N = 109)	(N = 222)	(N = 109)
F-VASI75 (%)	29,8	7,4	30,9	11,4
Diferența dintre ratele de răspuns (Î 95%)	22,3 <sup>b</sup> (14,214; 30,471)	-	19,5 <sup>c</sup> (10,537; 28,420)	-
F-VASI90 (%)	15,3	2,2	16,3	1,3
Diferența dintre ratele de răspuns (Î 95%)	13,2 <sup>d</sup> (7,497; 18,839)	-	15,0 <sup>e</sup> (9,250; 20,702)	-
T-VASI50 (%)	20,6	5,1	23,9	6,8
Diferența dintre ratele de răspuns (Î 95%)	15,5 <sup>d</sup> (8,339; 22,592)	-	17,1 <sup>c</sup> (9,538; 24,721)	-
VNS 4 sau 5 (%)	24,5	3,3	20,5	4,9
Diferența dintre ratele de răspuns (Î 95%)	21,2 <sup>c</sup> (14,271; 28,143)	-	15,5 <sup>d</sup> (8,515; 22,561)	-

<sup>a</sup> Rezultatele cheie principale și secundare au fost corectate prin metoda imputării multiple.

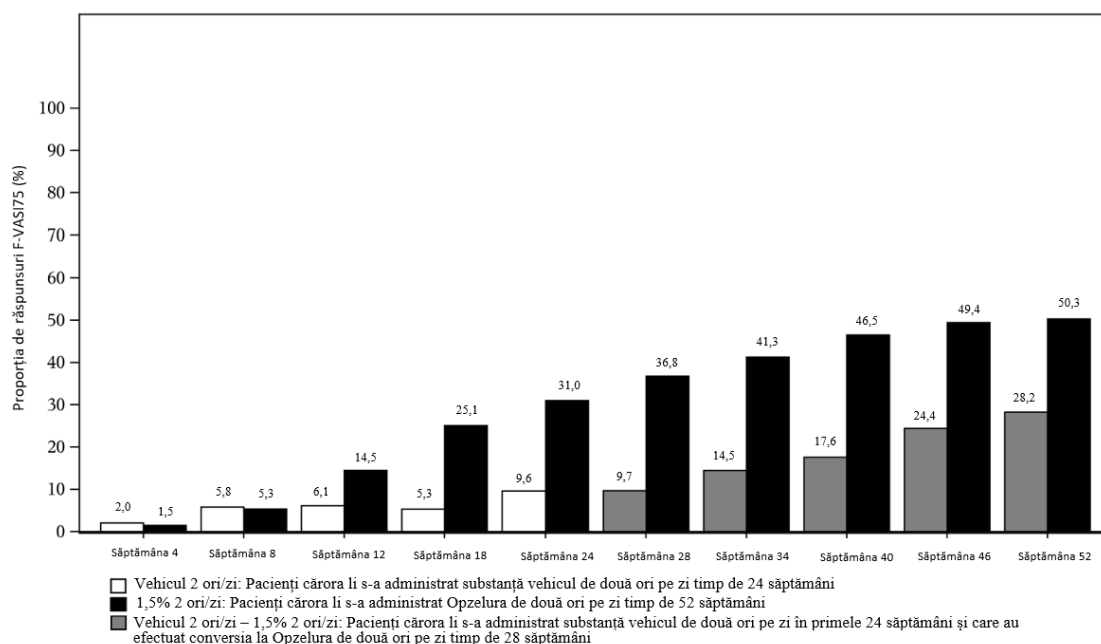
<sup>b</sup> Valoarea  $p < 0,0001$

<sup>c</sup> Valoarea  $p < 0,001$

<sup>d</sup> Valoarea  $p < 0,005$

<sup>e</sup> Valoarea  $p < 0,01$

**Figura 1: Proportia de pacienți care au atins F-VASI75 pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni (intenție de tratament) – date cumulate din studiile TRuE-V1 și TRuE-V2**



În săptămâna 52, rata de răspuns observată pentru F-VASI90, T-VASI50 și VNS a fost 30,3%, 51,1%, respectiv 36,3% pentru populația ITT cumulată.

### Copii și adolescenți

În studiile pivot au fost incluși în total 72 adolescenți (12-18 ani; n = 55 ruxolitinib cremă, n = 17 substanță vehicul). Adolescenții au demonstrat rate egale de răspuns în ceea ce privește criteriile finale principale și secundare importante la 24 săptămâni atunci când au fost tratați cu ruxolitinib, comparativ cu adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Opzelura la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul vitiligoului (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Parametrii farmacocinetici ai ruxolitinibului cremă au fost investigați la 429 subiecți cu vitiligo cu vârsta de 12 ani și peste (12,6% aveau vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu o implicare medie a STD BSA (BSA standard)  $\pm$  de  $7,31 \pm 2,02\%$  (interval 3,2%-10,0%). Subiecții au aplicat aproximativ  $1,58 \text{ mg/cm}^2$  de ruxolitinib cremă (intervalul de doze s-a situat aproximativ între 0,18 grame și 8,4 grame de ruxolitinib cremă per aplicare) pe aceleași suprafețe de piele de două ori pe zi timp de 24 săptămâni.

Concentrația plasmatică minimă medie  $\pm$  STD la starea de echilibru a fost de  $56,9 \pm 62,6 \text{ nM}$  cu o  $ASC_{0-12h}$  proiectată la  $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$ , ceea ce înseamnă aproximativ 25% din  $ASC_{0-12h}$  medie observată la starea de echilibru ( $2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$ ) după administrarea orală a 15 mg de două ori pe zi la participanții sănătoși. Biodisponibilitatea topică medie (media geometrică) pentru ruxolitinib cremă la participanții cu vitiligo în datele cumulate provenite din cele două studii de fază 3 a fost 9,72% (5,78%).



## Distribuție

Pe baza unui studiu *in vitro*, ruxolitinibul se leagă de proteinele plasmatică umane, în principal de albumină, în proporție de 97%.

## Metabolizare

Ruxolitinibul este metabolizat prin intermediul CYP3A4 și într-o măsură mai mică prin intermediul CYP2C9.

## Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ruxolitinibului administrat oral este de aproximativ 3 ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminal aparent al ruxolitinibului după aplicarea topică de Opzelura a fost estimat la 9 pacienți adulți și adolescenți cu implicare BSA  $\geq 25\%$  cu dermatită atopică și este de aproximativ 116 ore, ceea ce reflectă rata mică de absorbție a medicamentului și nu rata de eliminare a medicamentului.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

ASC estimată, ajustată pentru activitatea farmacologică a ruxolitinibului plus metabolizării acestuia, crește de aproximativ două ori în caz de boală renală în stadiu terminal (BRST). Ca măsură de precauție, Opzelura nu trebuie utilizat la pacienți cu BRST, din cauza absenței datelor privind siguranța.

### *Insuficiență hepatică*

Cu toate că ASC a crescut după administrarea orală de ruxolitinib la pacienți cu insuficiență hepatică, nu a existat o relație clară între severitatea insuficienței hepatice și creșterea ASC. Nu este necesară o recomandare de administrare la pacienții cu insuficiență hepatică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Ruxolitinibul a fost evaluat în studii farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și carcinogenitatea după administrarea orală. Au fost efectuate studii suplimentare după administrarea dermică la miniporci și șoareci. Organele țintă asociate cu acțiunea farmacologică a ruxolitinibului în studiile cu doze repetate administrate oral includ măduva osoasă, sângele periferic și țesuturile limfoide. La câini au fost observate infecții asociate în general cu imunosupresia. Limitele expunerii (pe baza ASC nelegate) la valori ale dozei fără reacții adverse în studiile de toxicitate cronică au fost de aproximativ 6 și 200 ori mai mari la masculii și femelele de șobolan și de 10 ori mai mari la câini, în raport cu expunerea sistemică observată la pacienții cu vitiligo care au aplicat ruxolitinib cremă 1,5% de două ori pe zi. Au fost observate scăderi ale tensiunii arteriale, asociate cu creșteri ale frecvenței cardiace, într-un studiu de telemetrie efectuat la câini și a fost observată o scădere a minut-volumului într-un studiu respirator efectuat la șobolani. Limitele expunerii (pe baza  $C_{max}$  nelegată) la valori ale dozei fără reacții adverse în studiile efectuate la câini și șobolani au fost de aproximativ 300 ori, respectiv 100 ori mai mari decât expunerea sistemică observată la pacienții cu vitiligo care au aplicat ruxolitinib cremă 1,5% de două ori pe zi. Nu au fost observate reacții adverse în cadrul unei evaluări a efectelor neurofarmacologice ale ruxolitinibului la șobolani.

Un studiu cu doze repetate administrate dermic, cu durata de 3 luni, a evidențiat scăderea numărului de limfocite la șoareci. Limitele expunerii (pe baza ASC nelegate) la valori ale dozei fără reacții adverse au fost de aproximativ 10 ori mai mari la masculii de șoarece și de 24 ori mai mari la femelele de șoarece în raport cu expunerea sistemică observată la pacienții cu vitiligo care au aplicat ruxolitinib cremă 1,5% de două ori pe zi. De asemenea, în cadrul unui studiu de toxicitate dermică, cu durata de 9 luni, efectuat la porci miniaturali s-a observat scăderea fără reacții adverse a numărului de limfocite periferice. Limitele expunerii (pe baza ASC nelegate) la valori ale dozei fără reacții adverse la miniporci au fost de aproximativ 3 ori mai mari în raport cu expunerea sistemică observată la pacienții cu vitiligo care au aplicat ruxolitinib cremă 1,5% de două ori pe zi. Acest efect nu a fost observat în cadrul unui studiu de toxicitate dermică, cu durata de 3 luni, efectuat la miniporci. Nu s-au observat semne de toxicitate sistemică la porcii miniaturali Gottingen după administrarea topică a formulei ruxolitinib cremă 1,5% de două ori pe zi timp de până la 9 luni.

În studiile efectuate cu exemplare tinere de șobolan, administrarea orală de ruxolitinib a determinat apariția de efecte asupra creșterii și parametrilor osoși. S-a observat reducerea creșterii osoase la doze  $\geq 5$  mg/kg și zi atunci când tratamentul a fost inițiat în ziua postnatală 7 (comparabil cu un nou-născut uman) și la doze de  $\geq 15$  mg/kg și zi atunci când tratamentul a fost inițiat în ziua postnatală 14 sau 21 (comparabil cu un sugar uman, 1-3 ani). S-au observat fracturi și eutanasiere prematură a șobolanilor la doze  $\geq 30$  mg/kg și zi atunci când tratamentul a fost inițiat în ziua postnatală 7. Pe baza ASC nelegate, expunerea la NOAEL (valori ale dozei fără reacții adverse observate) la exemplarele tinere de șobolan începând chiar din ziua postnatală 7 a fost de aproximativ 20 ori mai mare decât cea a pacienților adulți cu vitiligo, în timp ce reducerea creșterii osoase și fracturile au survenit la expuneri de 22 ori, respectiv 150 ori mai mari decât cea a pacienților adulți cu vitiligo. În general, efectele au fost mai severe la masculi și atunci când administrarea a fost inițiată mai devreme în perioada postnatală. În afară de efectele asupra dezvoltării osoase, efectele ruxolitinibului la exemplarele tinere de șobolan au fost similare cu cele la exemplarele adulte de șobolan. Exemplarele tinere de șobolan sunt mai sensibile decât cele adulte la toxicitatea ruxolitinibului.

În studiile de dezvoltare embriofetală, administrarea orală de ruxolitinib la șobolani și iepuri în perioada de gestație a determinat o scădere a greutății fetale și o creștere a pierderii post-implantare la doze asociate cu toxicitate maternă. Nu au existat dovezi de efecte teratogene la șobolani și iepuri. Limitele expunerii (pe baza ASC nelegate) la valori ale dozei fără reacții adverse pentru toxicitatea asupra dezvoltării la șobolani au fost de aproximativ 25 ori mai mari decât expunerea sistemică observată la pacienții cu vitiligo care au aplicat ruxolitinib cremă 1,5% de două ori pe zi. Nu au fost observate efecte ale ruxolitinibului administrat pe cale orală asupra fertilității la masculii sau femelele de șobolan. În cadrul unui studiu de dezvoltare prenatală și postnatală s-a observat o ușoară prelungire a perioadei de gestație, reducerea numărului de locuri de implantare și reducerea numărului de pui născuți. La pui s-a observat scăderea greutății corporale inițiale medii și o perioadă scurtă de diminuare a creșterii medii în greutate. La femelele de șobolan care alăptau, ruxolitinibul și/sau metabolizii acestuia s-au excretat în lapte la o concentrație de 13 ori mai mare decât concentrația plasmatică maternă. Ruxolitinibul nu a fost mutagen sau clastogen. Ruxolitinibul nu a manifestat potențial carcinogen după administrarea topică la șoareci sau după administrarea orală la șobolani Sprague-Dawley și la șoareci Tg.rasH2.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Butilhidroxitoluen (sub formă de antioxidant în parafină, alb moale) (E321)  
Alcool cetilic  
Dimeticonă (E900)  
Edetat disodic (E385)  
Gliceril stearat autoemulsifiant  
Macrogol  
Trigliceride cu lanț mediu

Metilhidroxibenzoat (E218)  
Parafină (E905), lichid ușor  
Parafină (E905), alb moale  
Fenoxietanol  
Polisorbat 20 (E432)  
Propilenglicol (E1520)  
Propilhidroxibenzoat  
Apă purificată  
Alcool stearilic  
Gumă de xantan (E415)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

## **6.3 Perioadă de valabilitate**

21 luni

După prima deschidere: 6 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Tub din aluminiu cu înveliș interior din lac, cu capac fără filet din polipropilenă pentru perforare.

Tub de 100 g. Un tub per cutie.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuwelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1726/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Opzelura 15 mg/g cremă  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

1 g de cremă conține ruxolitinib 15 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Butilhidroxitoluen (E321), alcool cetilic, dimeticonă (E900), edetat disodic (E385), gliceril stearat, parafină (E905), macrogol, trigliceride cu lanț mediu, metilhidroxibenzoat (E218), fenoxietanol, polisorbit 20 (E432), propilenglicol (E1520), propilhidroxibenzoat, apă purificată, alcool stearilic și gumă de xantan (E415).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Cremă

1 tub (100 g)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1726/001      1 tub (100 g)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Opzelura

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TUB (tub tipărit sau etichetă) (100 g)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Opzelura 15 mg/g cremă  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

1 g de cremă conține ruxolitinib 15 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

E321, alcool cetilic, E900, E385, gliceril stearat, E905, macrogol, trigliceride cu lanț mediu, E218, fenoxietanol, E432, E1520, propilhidroxibenzoat, apă purificată, alcool stearilic și E415.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Cremă

100 g

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (ca logo Incyte)

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Opzelura 15 mg/g cremă ruxolitinib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Opzelura și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Opzelura
3. Cum să utilizați Opzelura
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Opzelura
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Opzelura și pentru ce se utilizează

Opzelura conține substanța activă ruxolitinib. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit inhibitori ai kinazelor Janus.

Opzelura se utilizează pe piele pentru tratarea vitiligoului cu implicare facială la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani. Vitiligo este o boală autoimună în care sistemul imunitar al organismului atacă celulele ce produc pigmentul pielii melanină. Acest lucru determină pierderea melaninei, ceea ce duce la apariția de pete de culoare roz sau albă pe piele. În vitiligo, ruxolitinibul reduce activitatea sistemului imunitar orientată împotriva celulelor care produc melanină, permițându-i pielii să producă pigment și să își recapete culoarea normală.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Opzelura

##### Nu utilizați Opzelura

- dacă sunteți alergic la ruxolitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Opzelura, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Opzelura nu este destinat utilizării pe buze, ochi, în gură sau în vagin. În cazul în care crema pătrunde accidental în aceste zone, ștergeți și/sau spălați zona cu apă pentru a îndepărta crema.

##### Copii cu vârsta sub 12 ani

Nu administrați Opzelura la copiii cu vârsta sub 12 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

### **Opzelura împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Utilizarea Opzelura în același timp cu alte medicamente pe pielea afectată nu este recomandată, deoarece nu a fost studiată.

După ce aplicați Opzelura, așteptați cel puțin 2 ore înainte de a aplica alte medicamente, creme cu factor de protecție solară sau creme/uleiuri pentru corp pe aceeași suprafață de piele.

### **Sarcina și alăptarea**

Opzelura nu trebuie utilizat de femei gravide sau care alăptează, întrucât acest aspect nu a fost investigat. Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 săptămâni după ultima aplicare a Opzelura.

Nu se cunoaște dacă ruxolitinibul trece în laptele matern după ce a fost aplicat pe piele. Efectele acestui medicament asupra sugarilor alăptați nu sunt cunoscute; prin urmare, Opzelura nu trebuie utilizat dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Puteți să începeți să alăptați la aproximativ patru săptămâni după ce ați aplicat Opzelura pentru ultima dată.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Opzelura să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Opzelura conține propilenglicol, alcool cetilic, alcool stearilic, metilhidroxibenzoat, propilhidroxibenzoat și butilhidroxitoluen**

- Acest medicament conține 150 mg propilenglicol (E1520) per fiecare gram de cremă, care poate determina iritația pielii.
- Alcoolul cetilic și alcoolul stearilic pot provoca reacții adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu dermatită de contact).
- Metilhidroxibenzoatul (E218) și propilhidroxibenzoatul pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).
- Butilhidroxitoluenul (E321) poate provoca reacții adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau mucoaselor.

## **3. Cum să utilizați Opzelura**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Doza recomandată**

- Aplicați un strat subțire de cremă pe zonele de piele afectate, de două ori pe zi. Așteptați cel puțin 8 ore între aplicări.
- Crema nu trebuie utilizată pe mai mult de 10% (o zecime) din suprafața corpului. Această suprafață reprezintă echivalentul a de zece ori dimensiunea palmei unei mâini împreună cu cele cinci degete.

### **Mod de administrare**

- Acest medicament este destinat exclusiv utilizării pe piele.
- Nu îl aplicați pe alte suprafețe de piele decât cele recomandate de medicul dumneavoastră.
- Spălați-vă pe mâini după ce ați aplicat acest medicament, exceptând cazul în care zona tratată este pe mâini. Dacă vă aplică altcineva acest medicament, persoana respectivă trebuie să se spele pe mâini după aplicare.
- Trebuie evitată spălarea pielii tratate timp de cel puțin 2 ore după aplicarea Opzelura.

### **Durata utilizării**

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați crema.

Se recomandă o durată minimă de 6 luni, însă un tratament satisfăcător poate necesita mai mult de 12 luni.

Nu utilizați mai mult de două tuburi de 100 grame pe lună.

### **Dacă utilizați mai mult Opzelura decât trebuie**

Dacă se întâmplă acest lucru, ștergeți excesul de cremă.

### **Dacă uitați să utilizați Opzelura**

Dacă uitați să aplicați crema la ora programată, faceți acest lucru imediat ce vă amintiți, apoi continuați programul normal de aplicare. Totuși, dacă următoarea doză trebuie aplicată în decurs de 8 ore, conform programului, săriți peste doza omisă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În cazul utilizării Opzelura au fost raportate următoarele reacții adverse:

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- acnee la locul de aplicare

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Opzelura**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe tub și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

După ce tubul a fost deschis, utilizați crema în decurs de 6 luni, dar nu după data de expirare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.



## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Opzelura**

- Substanța activă este ruxolitinib.  
Un gram de cremă conține 15 mg de ruxolitinib.
- Celelalte componente sunt butilhidroxitoluen (E321), alcool cetilic, dimeticonă (E900), edetat disodic (E385), gliceril stearat, parafină (E905), macrogol, trigliceride cu lanț mediu, metilhidroxibenzoat (E218), fenoxietanol, polisorbat 20 (E432), propilenglicol (E1520), propilhidroxibenzoat, apă purificată, alcool stearilic, gumă de xantan (E415).

Vezi pct. 2 „Opzelura conține propilenglicol, alcool cetilic, alcool stearilic, metilhidroxibenzoat, propilhidroxibenzoat și butilhidroxitoluen”.

### **Cum arată Opzelura și conținutul ambalajului**

Opzelura cremă are culoarea albă până la aproape albă și este furnizată într-un tub din aluminiu conținând 100 g de cremă. Există un tub în fiecare cutie.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>