ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido

Propilenglicol (E1520), 150 mg/g de crema
Alcohol cetílico, 30 mg/g de crema
Alcohol estearílico, 17,5 mg/g de crema
Parahidroxibenzoato de metilo (E218), 1 mg/g de crema
Parahidroxibenzoato de propilo, 0,5 mg/g de crema
Butilhidroxitolueno (como antioxidante en parafina blanca) (E321)
Polisorbato 20 (E432)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Crema de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vitíligo

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

Dermatitis atópica

Opzelura está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada en pacientes adultos en los que los corticosteroides tópicos y los inhibidores de la calcineurina tópicos son inadecuados o inapropiados.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Opzelura debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado ruxolitinib crema.

Posología

Vitíligo

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

10 veces la palma de una mano con los 5 dedos. Ruxolitinib crema debe utilizarse en la zona de la piel mínima necesaria.

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

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

Se puede interrumpir el tratamiento en aquellas zonas en las que se haya obtenido una repigmentación adecuada. Si la despigmentación reaparece tras interrumpir el tratamiento, se puede reiniciar el tratamiento en las zonas afectadas.

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

Dermatitis atópica

Se debe aplicar una capa fina de crema dos veces al día sobre la zona de piel afectada, hasta un máximo del 20 % de la superficie corporal (SC), hasta la resolución de las lesiones. Se recomienda aplicar la crema en intervalos regulares, con un mínimo de 8 horas entre dos aplicaciones de ruxolitinib crema. Ruxolitinib crema debe utilizarse en la zona de la piel mínima necesaria.

No se deben utilizar más de 4 tubos de 100 gramos al mes.

En caso de recurrencia de los signos y los síntomas, deberá reiniciarse el tratamiento dos veces al día de las zonas afectadas según sea necesario.

El tratamiento debe interrumpirse si no se observa mejoría tras 8 semanas de tratamiento dos veces al día.

<u>Poblaciones especiales</u>

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

Vitíligo

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

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

Dermatitis atópica

No existe un uso relevante de ruxolitinib crema en la población pediátrica desde el nacimiento hasta menores de 3 meses de edad. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ruxolitinib crema en niños de 3 meses a 17 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

La crema está indicada para uso cutáneo únicamente.

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Cáncer de piel no melanoma

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

Herpes zóster

Se han notificado casos de reactivación de herpes zóster en pacientes tratados con ruxolitinib tópico. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ruxolitinib crema hasta que el episodio se resuelva.

Excipientes con efecto conocido

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

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

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

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

Polisorbato 20
Este medicamento contiene polisorbato 20 (E432), lo que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

No se ha evaluado el uso concomitante de ruxolitinib crema con otros medicamentos tópicos usados para tratar el vitíligo o dermatitis atópica, y no se recomienda la aplicación conjunta en las mismas zonas de la piel. No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de la combinación de ruxolitinib crema con fototerapia de luz ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE), por lo que no puede emitirse una recomendación al respecto.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Métodos anticonceptivos en mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de ruxolitinib en mujeres embarazadas. No existen datos sobre la absorción sistémica de ruxolitinib tópico durante el embarazo. También podría haber

factores individuales (por ejemplo, barrera cutánea dañada, uso excesivo) que contribuyan a un aumento de la exposición sistémica.
En estudios realizados en animales se ha demostrado que ruxolitinib resulta tóxico para el embrión y el feto tras la administración oral. No se observó teratogenia en ratas o conejos (ver sección 5.3). El uso de Opzelura está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente es acné en el sitio de aplicación (5,8% en pacientes con vitíligo y 4,4 % en pacientes con dermatitis atópica).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Herpes zóster
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Acné en el lugar de la aplicación

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. La señalización intracelular de JAK implica la fosforilación y activación de transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión genética dentro de la célula.

Se cree que los linfocitos T citotóxicos productores de IFNγ autoinmunes son los responsables directos de la destrucción de melanocitos en el vitíligo humano. El reclutamiento de linfocitos citotóxicos en la piel lesionada está mediada a través de quimiocinas dependientes del IFNγ, como la CXCL10. La señalización descendente de IFNγ depende de JAK1/2 y el tratamiento con ruxolitinib reduce los niveles de CXCL10 en pacientes con vitíligo.

Varias citocinas inflamatorias y pruriginosas implicadas en la patogénesis de la dermatitis atópica, como IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-31 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), requieren la activación de la vía JAK/STAT para desencadenar sus efectos biológicos posteriores.

Eficacia clínica y seguridad en pacientes con vitíligo

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

En ambos estudios, se asignaron los pacientes de forma aleatoria en una proporción de 2:1 al tratamiento con ruxolitinib crema o con vehículo dos veces al día durante 24 semanas con una SC afectada que no superaba el 10%, seguido de 28 semanas adicionales de tratamiento con ruxolitinib crema dos veces al día para todos los pacientes. La variable de eficacia principal fue la proporción de pacientes que lograron una repigmentación del 75% en el índice de puntuación del área de vitíligo facial (F-VASI75) en la semana 24. Las variables secundarias principales incluían las proporciones de pacientes que lograron una repigmentación del 90% en F-VASI (F-VASI90), una mejora del 50% en el índice de puntuación del área de vitíligo corporal total (T-VASI50) y una puntuación en la escala de notoriedad del vitíligo (VNS) de 4 o 5 (vitíligo “mucho menos perceptible” o “ya no perceptible”).

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

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

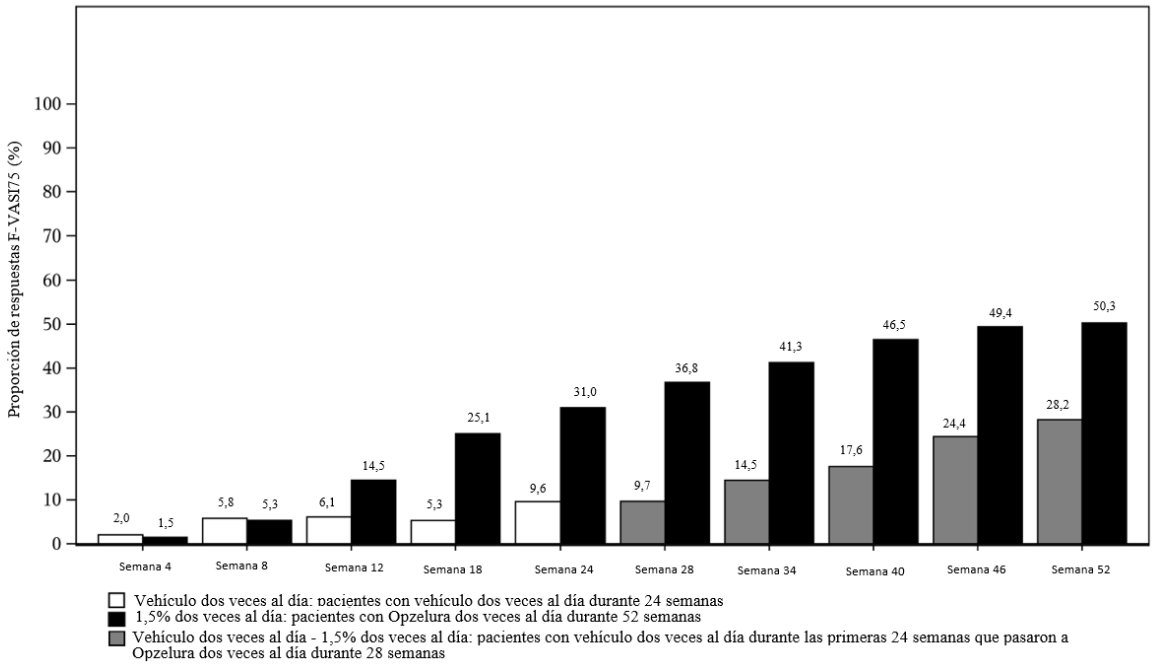
Se observan respuestas de tratamiento similares en la semana 52 en aquellos pacientes que pasaron del vehículo a ruxolitinib (Figura 1).

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

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

[a] Se corrigieron los resultados primarios y secundarios principales usando el método de imputación múltiple.
[b] valor de $p < 0,0001$
[c] valor de $p < 0,001$
[d] valor de $p < 0,005$
[e] valor de $p < 0,01$

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



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

Durabilidad de la respuesta

En un estudio de fase 3, doble ciego, controlado con vehículo, aleatorizado, de retirada y extensión del tratamiento con ruxolitinib crema dos veces al día participaron 458 pacientes aptos con vitíligo que habían finalizado uno de los estudios principales con ruxolitinib (TRuE-V1 y TRuE-V2; semana 52); los pacientes fueron asignados a la cohorte A o B con un seguimiento hasta 104 semanas.

La cohorte A estaba compuesta por 116 pacientes que alcanzaron ≥ F-VASI90 en la semana 52 del estudio principal. A estos pacientes se les volvió a aleatorizar a ruxolitinib o al vehículo (es decir, se les retiró el tratamiento) para estudiar la recaída (< F-VASI75). La recaída se observó en el 15 % de los pacientes del grupo con ruxolitinib y en el 29 % de los pacientes del grupo con vehículo. En este último, la mayoría de las recaídas (9/16) se produjeron en los primeros 4 meses tras la interrupción del tratamiento con ruxolitinib crema. De los 16 pacientes del grupo con vehículo que recayeron y a los que se les reinició el tratamiento, 12 (75 %) lograron recuperar F-VASI75 en una mediana de 12 semanas, mientras que 11 pacientes (69 %) recuperaron F-VASI90 en una mediana de 15 semanas. La cohorte B estaba compuesta por 342 pacientes que alcanzaron < F-VASI90 en la semana 52 del estudio principal. Estos pacientes continuaron con el tratamiento con ruxolitinib en abierto. En la semana 104, de los pacientes a los que se les aleatorizó originalmente a ruxolitinib crema dos veces al día, el 66 % alcanzó F-VASI75 y el 34 %, F-VASI90.

Seguridad
La seguridad observada en el estudio de extensión a largo plazo, con una duración acumulada de hasta 104 semanas, fue coherente con el perfil notificado en los estudios principales hasta las 52 semanas.

Eficacia clínica en pacientes con dermatitis atópica

La eficacia y seguridad de ruxolitinib crema se evaluó en un estudio pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con vehículo (TRuE-AD4) en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada que

habían presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides tópicos e inhibidores tópicos de la calcineurina, eran intolerantes a estos tratamientos o los tenían contraindicados.

En el estudio pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con vehículo (TRuE-AD4) participaron un total de 241 pacientes de 18 años o más con dermatitis atópica moderada, definida por una puntuación en el índice de área y severidad del eczema (EASI) >7, una puntuación de 3 en la evaluación global del investigador (IGA), una afectación del 10-20 % de la superficie corporal (SC), salvo el cuero cabelludo, una puntuación ≥4 en la escala numérica de valoración del prurito (Itch NRS) y una puntuación >10 en el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI). Los pacientes incluidos tenían documentada una respuesta inadecuada a corticoesteroides tópicos e inhibidores tópicos de la calcineurina, eran intolerantes a estos tratamientos o los tenían contraindicados. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en una proporción de 2:1 al tratamiento con ruxolitinib crema al 1,5 % dos veces al día o con crema vehículo dos veces al día durante 8 semanas, seguido de un periodo de extensión doble ciego, controlado con vehículo, de 16 semanas en pacientes con una respuesta adecuada (definida como al menos EASI50 desde el inicio) y un grupo de rescate abierto. Durante el periodo de extensión doble ciego y controlado con vehículo, los pacientes aplicaron el medicamento del estudio únicamente en las lesiones activas.

Variables

En el estudio TRuE-AD4, las variables coprimarias principales de eficacia fueron la proporción de pacientes que alcanzaron EASI75 (definido como una mejora ≥75 % en la puntuación EASI desde el inicio) y la proporción de pacientes que lograron el éxito del tratamiento según la IGA (IGA-TS, definido como una puntuación IGA de 0 [piel libre de lesiones] o 1 [casi libre de lesiones] y una mejora ≥2 grados desde el inicio) en la semana 8. Las variables secundarias principales incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron ITCH4 (definido como una mejora ≥4 puntos en la puntuación Itch NRS desde el inicio) en la semana 8, el día 7, el día 3 y el día 2. Otras variables secundarias clínicamente relevantes incluyeron la proporción de pacientes que lograron IGA-TS, EASI75 e ITCH4, así como el cambio desde el inicio, DLQI, la medida de eczema orientada al paciente (POEM), el cuestionario abreviado del sistema de información de medidas de resultados en salud referidos por los pacientes (PROMIS) de deterioro relacionado con el sueño (8a) y el cuestionario abreviado PROMIS de alteración del sueño (8b), en cada visita posterior al inicio.

Características iniciales

En el estudio TRuE-AD4, la edad media fue de 39 años y el 7,9 % de los pacientes tenía 65 años o más. El 54 % de los pacientes eran mujeres, el 81 % eran blancos, el 5,8 % eran negros y el 10 % eran asiáticos. Los pacientes presentaban dermatitis atópica de larga evolución, con una duración media de 20 años antes de la entrada en el estudio. Los tratamientos previos recientes para la dermatitis atópica (administrados en los 12 meses anteriores) incluyeron corticoesteroides tópicos (96 %) e inhibidores tópicos de la calcineurina (81 %), así como tratamientos sistémicos (30 %) y fototerapia (8,7 %). La puntuación media EASI fue de 13, la puntuación media Itch NRS fue de 7,4 y el porcentaje medio total de SC afectada fue del 15 %. La puntuación media DLQI fue de 19, la puntuación media POEM fue de 20 (sin pacientes con una puntuación POEM de 0 a 2) y las puntuaciones medias PROMIS 8a y PROMIS 8b fueron de 22 y 24, respectivamente. Las características iniciales fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento.

Respuesta clínica

En el estudio TRuE-AD4, ruxolitinib crema fue estadísticamente superior a la crema vehículo en la semana 8 con respecto a las variables coprimarias, EASI75 (Tabla 3 y Figura 2) e IGA-TS (Tabla 3), así como a todas las variables secundarias principales: ITCH4 en la semana 8 (Tabla 3 y Figura 3) e ITCH4 en los días 7, 3 y 2, con separación entre los grupos de tratamiento con ruxolitinib crema y crema vehículo ya desde el día 1 (Figura 3).

La proporción de pacientes que alcanzaron IGA-TS aumentó desde el inicio durante el periodo doble ciego, controlado con vehículo (Tabla 3). Se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento

con ruxolitinib crema y crema vehículo en la semana 2 (29 % y 2,5 %, respectivamente) y en la semana 4 (49 % y 9,9 %, respectivamente).

Tabla 3: Resultados de eficacia de ruxolitinib crema, variables coprimarias y variables secundarias principales seleccionadas en la semana 8

	TRuE-AD4 (intención de tratar)	
	Ruxolitinib crema	**Vehículo**
	(N = 160)	(N = 81)
EASI75 (%)	70,0	18,5
Diferencia de tasas de respuesta (IC del 95 %)	51,4 (40,48, 62,24)[a]	-
IGA-TS (%)	61,3	13,6
Diferencia de tasas de respuesta (IC del 95 %)	47,6 (36,98, 58,20)[a]	-
ITCH4 (%)	62,5	19,8
Diferencia de tasas de respuesta (IC del 95 %)	42,8 (31,44, 54,21)[a]	-

[a] Valor de $p < 0,0001$

Figura 2: Proporción de pacientes que alcanzaron EASI75 en cada visita durante el periodo controlado con vehículo en el estudio TRuE-AD4 (intención de tratar)

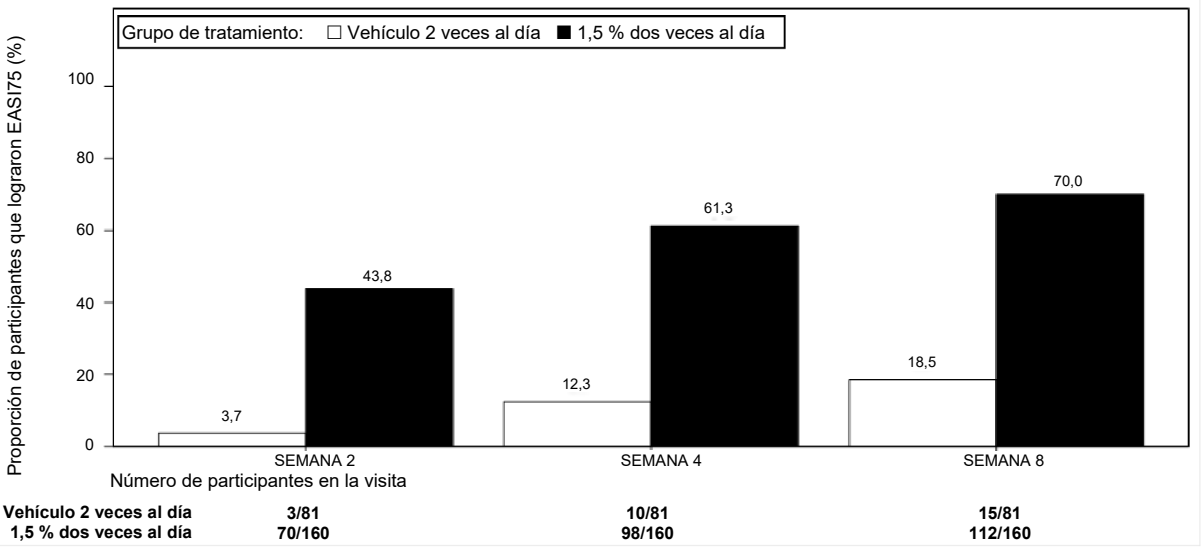
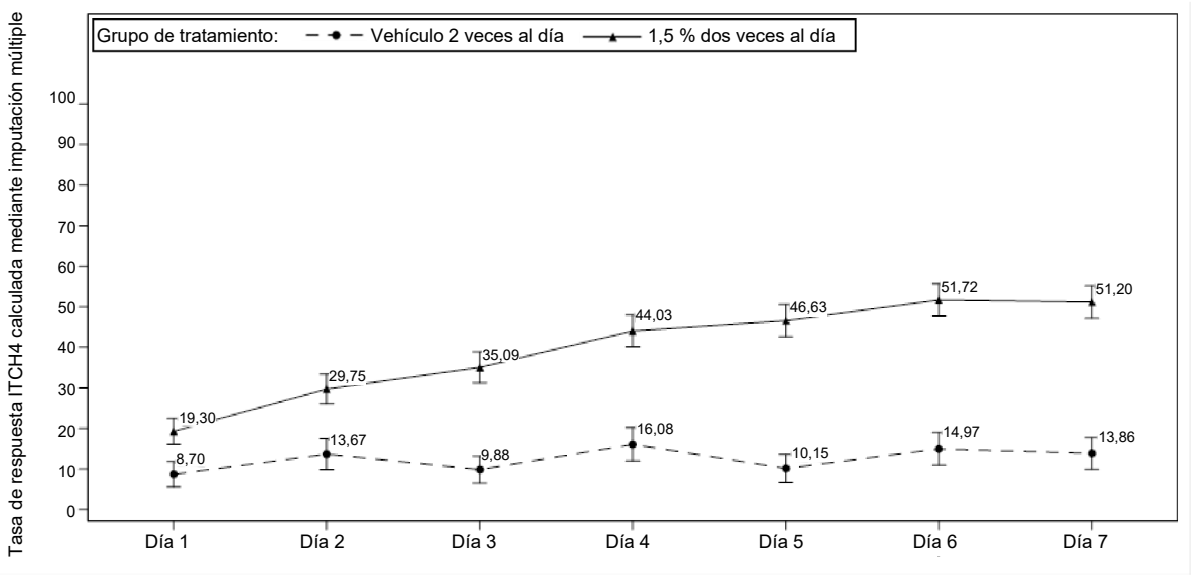


Figura 3: Gráfico lineal de la tasa de respuesta ITCH4 desde el día 1 hasta el día 7 en el estudio TRuE-AD4 (población por intención de tratar)



Valor de $p < 0{,}0001$ en los días 7 y 3; valor de $p = 0{,}0072$ en el día 2.
Valor de p nominal = 0,0374 en el día 1, valor de p nominal < 0,0001 en los días 4, 5 y 6.

Mantenimiento de la respuesta

Durante el periodo de extensión doble ciego, controlado con vehículo, desde la semana 8 hasta la semana 24, en el que los pacientes aplicaron el medicamento del estudio únicamente en las lesiones activas, la proporción de pacientes del grupo de ruxolitinib crema que alcanzaron EASI75, IGA-TS e ITCH4 se mantuvo por encima del nivel observado en la semana 8.

Calidad de vida y resultados notificados por los pacientes

En el estudio TRuE-AD4, los pacientes tratados con ruxolitinib crema presentaron mejoras clínicamente significativas en los síntomas notificados y en el impacto de la dermatitis atópica sobre la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante DLQI y POEM, así como sobre el sueño, evaluado mediante el cuestionario PROMIS de deterioro relacionado con el sueño (8a) y alteración del sueño (8b), en la semana 8.

En la semana 8, las puntuaciones DLQI habían disminuido desde el inicio en una media (desviación estándar) de 15 (6,4) y 8,4 (7,7) en los grupos de tratamiento con ruxolitinib crema al 1,5 % dos veces al día y crema vehículo dos veces al día, respectivamente. La proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de 4 puntos en el DLQI fue del 97 % y del 78 % en los grupos de tratamiento con ruxolitinib crema al 1,5 % y crema vehículo, respectivamente.

En la semana 8, las puntuaciones POEM habían disminuido desde el inicio en una media (desviación estándar) de 15 (8,1) y 6,4 (7,5) en los grupos de tratamiento con ruxolitinib crema al 1,5 % y crema vehículo, respectivamente. La proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación POEM de 0 a 2 aumentó hasta el 40 % y el 8,6 % en los grupos de tratamiento con ruxolitinib crema al 1,5 % y crema vehículo, respectivamente.

En la semana 8, las puntuaciones de los cuestionarios PROMIS (8a) de deterioro relacionado con el sueño y PROMIS (8b) de alteración del sueño mostraron mejoras numéricamente mayores en el grupo de tratamiento con ruxolitinib crema al 1,5 % en comparación con el grupo de tratamiento con crema vehículo.

Población pediátrica

Vitíligo

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

Dermatitis atópica

En un análisis agrupado de dos estudios de fase 3 (TRuE-AD1 y TRuE-AD2) se incluyó a un total de 130 adolescentes con dermatitis atópica de leve a moderada (de 12 a <18 años; n = 87 ruxolitinib crema al 1,5 %; n = 43 vehículo). Los adolescentes que recibieron ruxolitinib crema al 1,5 % mostraron una mayor tasa de respuesta que los que recibieron vehículo en la semana 8 para la variable principal, EASI75 (61 % frente a 35 %), y para las variables secundarias principales, IGA-TS (51 % frente a 14 %) e ITCH4 (52 % frente a 17 %) (ver sección 4.2).

La seguridad de ruxolitinib crema al 1,5% en 2 estudios pediátricos de fase 1 (INCB 18424-102 [39 pacientes de 2 a <18 años con dermatitis atópica de leve a grave] e INCB 18424-103 [21 pacientes de 12 a <18 años con dermatitis atópica de leve a grave]) fue consistente con el perfil notificado en el estudio de fase 3 TRuE-AD4 en adultos con dermatitis atópica moderada.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Vitíligo

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

La concentración plasmática mínima media en estado estacionario ± DE (mediana; media geométrica) fue de 56,9 nM ± 62,6 nM (35,8 nM; 27,4 nM), con un AUC $_{0\text{-}12\ h}$ proyectada de 683 ± 751 h*nM lo cual es aproximadamente el 25% del AUC $_{0\text{-}12h}$ medio observado en estado estacionario [2716 h*nM] tras la administración oral de 15 mg dos veces al día en voluntarios sanos. La biodisponibilidad tópica media (media geométrica) de ruxolitinib crema en pacientes con vitíligo en los datos agrupados de los dos estudios de fase 3 fue del 9,72% (5,78%).

Dermatitis atópica

Se analizaron las propiedades farmacocinéticas de ruxolitinib crema en 114 pacientes con dermatitis atópica moderada de 18 años de edad y mayores, con una afectación de la SC media del 15,2 % con una desviación estándar de ±2,99 % (rango de 10,0 % a 20 %). Los pacientes se aplicaron aproximadamente 3,97 gramos de ruxolitinib crema (el intervalo de dosis fue aproximadamente de 0,12 gramos a 8,5 gramos de ruxolitinib crema por aplicación) dos veces al día durante 8 semanas en las mismas zonas de la piel.

La concentración plasmática mínima media en estado estacionario ± DE (mediana; media geométrica) fue de 82,3 ± 98,4 nM (49,6 nM; 42,7 nM), con un $AUC_{0-12\,h}$ proyectada de 987,6 ± 1181 h*nM, lo cual es aproximadamente el 36 % del $AUC_{0-12\,h}$ media observada en estado estacionario [2716 h*nM] tras la administración oral de 15 mg dos veces al día en voluntarios sanos. La biodisponibilidad tópica media (media geométrica) de ruxolitinib crema en pacientes con dermatitis atópica en el estudio de fase 3 fue del 8,87 % (4,97 %).

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La semivida de eliminación media de ruxolitinib administrado por vía oral es de aproximadamente 3 horas. La semivida media terminal aparente de ruxolitinib ± DE (mediana; media geométrica) tras la aplicación tópica de Opzelura se estimó en 9 pacientes adultos y adolescentes con una afectación ≥ 25% de la SC con dermatitis atópica es de, aproximadamente, 116 ± 251 horas (16,4 horas; 32,5 horas), lo que refleja la lenta velocidad de absorción del fármaco más que su velocidad de eliminación.

Poblaciones especiales

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

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

Población pediátrica
Los datos farmacocinéticos de 2 estudios de fase 1 realizados en pacientes pediátricos de 2 a <18 años con dermatitis atópica (INCB 18424-102 e INCB 18424-103) fueron consistentes con los de los estudios realizados en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado ruxolitinib en estudios farmacológicos de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad de la reproducción, y de carcinogenicidad tras la administración oral. Se realizaron estudios adicionales tras la administración dérmica en cerdos *minipig* y ratones. Entre los órganos afectados por la acción farmacológica de ruxolitinib en estudios orales de dosis repetida se incluyen la médula ósea, la sangre periférica y los tejidos linfáticos. En perros se observaron infecciones generalmente asociadas con inmunosupresión. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos en los estudios de toxicidad crónica fueron, aproximadamente, 6 y 200 veces mayores en ratas macho y hembra, y 10 veces mayores en perros que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo, y 3,5 y 136 veces mayores en ratas macho y hembra, y 7 veces mayores en perros que la exposición sistémica observada en pacientes con dermatitis atópica moderada, que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al

día. En un estudio de telemetría realizado en perros se observaron descensos adversos de la presión arterial junto con aumentos del ritmo cardiaco, y en un estudio respiratorio realizado en ratas se observó una disminución del volumen respiratorio por minuto. Los márgenes (basados en $C_{máx}$ de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos en los estudios realizados en perros y ratas fueron, al menos, 546 y 362 veces mayores, respectivamente, que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo o dermatitis atópica moderada que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. En una evaluación de los efectos neurofarmacológicos de ruxolitinib, no se observó ningún efecto adverso en ratas.

Un estudio de administración dérmica repetida de 3 meses de duración reveló una disminución del recuento de linfocitos en ratones. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos fueron, aproximadamente, 10 veces mayores en ratones macho y 24 veces mayores en ratones hembra que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo, y 5,7 veces mayores en ratones macho y 15 veces mayores en ratones hembra que la exposición sistémica observada en pacientes con dermatitis atópica moderada, que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. También se observó una disminución no adversa de los recuentos de linfocitos periféricos en cerdos *minipig* en un estudio de toxicidad dérmica de 9 meses de duración. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos fueron, aproximadamente, 3 veces mayores en cerdos *minipig* que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo y 2 veces mayores que la exposición sistemática observada en pacientes con dermatitis atópica moderada, que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. Este efecto no se observó en ningún estudio de toxicidad dérmica de 3 meses de duración realizado en cerdos *minipig*. No se observaron indicios de toxicidad sistémica en cerdos *minipig* de Göttingen tras la administración tópica de la formulación en crema de ruxolitinib al 1,5% dos veces al día durante 9 meses.

En estudios realizados en crías de rata, la administración de ruxolitinib resultó en efectos en el crecimiento y las medidas óseas. Se observó una reducción del crecimiento óseo con dosis ≥ 5 mg/kg/día al iniciar el tratamiento 7 días después del nacimiento (comparable al recién nacido humano) y con dosis ≥ 15 mg/kg/día al iniciar el tratamiento 14 o 21 días después del nacimiento (comparable a un bebé humano de entre 1 y 3 años). Al iniciar el tratamiento 7 días después del nacimiento con dosis ≥ 30 mg/kg/día, se observaron fracturas y una interrupción temprana del desarrollo de las ratas. Según el AUC de la fracción libre, la exposición a niveles sin efecto adverso observado en crías de rata tratadas a partir del día 7 tras el nacimiento fue, aproximadamente, 20 veces mayor que la observada en pacientes adultos con vitíligo y 14 veces mayor que la observada en pacientes con dermatitis atópica moderada, mientras que las exposiciones a las que aparecieron la reducción del crecimiento óseo y las fracturas fueron 22 y 150 veces mayores, respectivamente, que las observadas en pacientes adultos con vitíligo, y 14 y 90 veces mayores, respectivamente, que las observadas en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada. Los efectos tras el nacimiento fueron generalmente más graves en machos cuando la administración se inició antes. Aparte del desarrollo óseo, los efectos de ruxolitinib en crías de rata fueron similares a los de las ratas adultas. Las crías de rata son más sensibles a la toxicidad de ruxolitinib que las ratas adultas.

La administración oral de ruxolitinib en ratas y conejos durante la gestación disminuyó el peso del feto y aumentó las pérdidas post-implantación en dosis asociadas con la toxicidad materna en estudios de desarrollo embriofetal. No se observaron indicios de efectos teratógenos en ratas ni en conejos. Los márgenes (basados en el AUC de la fracción libre) en los que no se produjeron efectos adversos para la toxicidad del desarrollo en ratas fueron, aproximadamente, 25 veces mayores que la exposición sistémica observada en pacientes con vitíligo y 16 veces mayores que la exposición observada en pacientes con dermatitis atópica moderada, que se aplicaban ruxolitinib crema al 1,5% dos veces al día. No se observaron efectos de ruxolitinib oral sobre la fertilidad en ratas macho o hembra. En un estudio sobre desarrollo pre y posnatal, se observaron unos periodos de gestación ligeramente prolongados, además de un número reducido de lugares de implantación y de crías. En las crías, se observó una disminución del peso corporal medio inicial y, durante un corto periodo de tiempo, una disminución del promedio del aumento de peso. En ratas lactantes, ruxolitinib o sus metabolitos se secretaban en la leche con una concentración 13 veces mayor que la concentración plasmática materna. Ruxolitinib no fue mutágeno ni clastógeno. Ruxolitinib no mostró ningún potencial

carcinógeno tras su administración tópica en ratones ni tras su administración oral en ratas albinas y ratones Tg.rasH2.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno (como antioxidante en parafina blanca) (E321)
Alcohol cetílico
Dimeticona (E900)
Edetato disódico (E385)
Estearato de glicerilo autoemulsionante
Macrogol
Triglicéridos de cadena media
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parafina (E905), líquida ligera
Parafina (E905), blanca
Fenoxietanol
Ácido fosfórico (E338),
Polisorbato 20 (E432)
Propilenglicol (E1520)
Parahidroxibenzoato de propilo
Agua purificada
Alcohol estearílico
Goma xantana (E415)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

21 meses

Después de la primera apertura: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de baja y alta densidad, provisto de una cápsula de cierre de polipropileno, o tubo de aluminio con lacado interior y cápsula de cierre de polipropileno (tubo de 100 g) o polietileno de alta densidad (tubo de 5 g) con punzón.

Tubos de 5 g y 100 g. Un tubo en cada caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1726/001
EU/1/23/1726/002
EU/1/23/1726/003

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

Fecha de la primera autorización: 19/abril/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

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

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

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

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de cartón exterior (tubo de aluminio) (100 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Butilhidroxitolueno (E321), alcohol cetílico, dimeticona (E900), edetato disódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadena media, parahidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol, ácido fosfórico (E338), polisorbato 20 (E432), propilenglicol (E1520), parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y goma xantana (E415).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

1 tubo (100 g)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Opzelura

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de cartón exterior (tubo laminado) (100 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Butilhidroxitolueno (E321), alcohol cetílico, dimeticona (E900), edetato disódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadena media, parahidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol, ácido fosfórico (E338), polisorbato 20 (E432), propilenglicol (E1520), parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y goma xantana (E415).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

1 tubo (100 g)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1726/002 1 tubo (100 g)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Opzelura

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de cartón exterior (tubo de aluminio) (5 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Butilhidroxitolueno (E321), alcohol cetílico, dimeticona (E900), edetato disódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadena media, parahidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol, ácido fosfórico (E338), polisorbato 20 (E432), propilenglicol (E1520), parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y goma xantana (E415).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

1 tubo (5 g)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1726/003 1 tubo (5 g)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Opzelura

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TUBO (etiqueta o tubo impresos, tubo de aluminio) (100 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

E321, alcohol cetílico, E900, E385, estearato de glicerilo, E905, macrogol, triglicéridos de cadena media, E218, fenoxietanol, E338, E432, E1520, parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y E415.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

100 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TUBO (tubo impreso, tubo laminado) (100 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

E321, alcohol cetílico, E900, E385, estearato de glicerilo, E905, macrogol, triglicéridos de cadena media, E218, fenoxietanol, E338, E432, E1520, parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y E415.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

100 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1726/002 1 tubo (100 g)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

TUBO (etiqueta o tubo impresos, tubo de aluminio) (5 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 g

6. OTROS

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

EU/1/23/1726/003

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Opzelura 15 mg/g crema
ruxolitinib

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Opzelura y para qué se utiliza

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

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

Opzelura se utiliza sobre la piel para tratar la dermatitis atópica moderada, también conocida como eczema atópico, en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con corticoesteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina, o para quienes estos tratamientos no son adecuados. Ruxolitinib reduce la inflamación, que desempeña un papel importante en la aparición de los síntomas de la dermatitis atópica. Al disminuir la inflamación, ruxolitinib puede mejorar la dermatitis atópica reduciendo la zona de piel afectada y disminuyendo el picor, la erupción cutánea y el enrojecimiento asociados.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Opzelura

No use Opzelura
- si es alérgico a ruxolitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embaraza o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Opzelura

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes y durante el tratamiento con Opzelura si ha tenido alguna vez una infección por herpes zóster (culebrilla) ya que este medicamento puede favorecer su reactivación. Informe a su médico si presenta una erupción cutánea dolorosa con ampollas, ya que puede ser un signo de culebrilla.

Niños
- Opzelura no está indicado para su uso en niños con vitíligo menores de 12 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.
- Opzelura no está indicado para su uso en niños con dermatitis atópica moderada menores de 18 años, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

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

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

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

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

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

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

Opzelura contiene propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol estearílico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, butilhidroxitolueno y polisorbato 20
- Este medicamento contiene 150 mg de propilenglicol (E1520) en cada gramo de crema, lo que puede provocar irritación en la piel.
- El alcohol cetílico y el alcohol estearílico pueden producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto).
- El parahidroxibenzoato de metilo (E218) y el parahidroxibenzoato de propilo pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- El butilhidroxitolueno (E321) puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.
- Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

3. Cómo usar Opzelura

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

Uso de Opzelura en pacientes con vitíligo

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

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

Duración del uso
Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe aplicarse la crema.
Se recomienda una duración mínima de 6 meses, pero un tratamiento adecuado puede requerir más de 12 meses. Si logra la repigmentación adecuada de las zonas tratadas, consulte con su médico la posible interrupción del tratamiento en esas zonas. Consulte con su médico si pierde repigmentación tras interrumpir el tratamiento.

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

Uso de Opzelura en pacientes con dermatitis atópica

Dosis recomendada
- Aplique una capa fina de crema dos veces al día sobre las zonas afectadas de la piel. Espere al menos 8 horas entre una aplicación y otra.
- No debe aplicar crema en más del 20 % (una quinta parte) del cuerpo.

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

Duración del uso
Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe aplicarse la crema.
Utilícela todos los días hasta que las lesiones de dermatitis atópica hayan desaparecido. Si las lesiones de dermatitis atópica no han desaparecido después de 8 semanas de tratamiento continuado, consulte con su médico.

Durante las primeras 8 semanas, no utilice más de cuatro tubos de 100 gramos al mes. A medida que la extensión de las lesiones disminuya con el tratamiento, el número de tubos necesarios deberá disminuir en consecuencia.

Si usa más Opzelura del que debe
Si esto ocurre, retire el exceso de crema.

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Se han notificado los siguientes efectos adversos con Opzelura:
Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes)
- acné en el lugar de la aplicación

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 pacientes)
- culebrilla (herpes zóster): los síntomas pueden incluir una erupción cutánea dolorosa con ampollas

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

5. Conservación de Opzelura

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

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

No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Opzelura
- El principio activo es ruxolitinib.
  Cada gramo de crema contiene 15 mg de ruxolitinib.
- Los demás componentes son butilhidroxitolueno (E321), alcohol cetílico, dimeticona (E900), edetato disódico (E385), estearato de glicerilo, parafina (E905), macrogol, triglicéridos de cadena media, parahidroxibenzoato de metilo (E218), fenoxietanol, ácido fosfórico (E338),

polisorbato 20 (E432), propilenglicol (E1520), parahidroxibenzoato de propilo, agua purificada, alcohol estearílico y goma xantana (E415).

Consulte la sección 2 “Opzelura contiene propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol estearílico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, butilhidroxitolueno y polisorbato 20”.

Aspecto del producto y contenido del envase
Opzelura crema es de color blanco a blanquecino y se suministra en tubos con 5 g y 100 g de crema. Un tubo en cada caja.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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