

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrOPZELURA®

Crème de ruxolitinib

Crème, 1,5 % p/p de ruxolitinib (sous forme de phosphate de ruxolitinib), topique

Inhibiteur de Janus Kinase (JAK)

Incyte Corporation

1801 Augustine Cut-off
Wilmington, DE 19803

Date d'approbation :

2025-10-09

Importé et distribué par :

Innomar Strategies Inc.
Oakville, ON
L6L 0C4

Numéro de contrôle : 292164

OPZELURA est une marque déposée d'Incyte.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications, 1.1 Pédiatrie	2025-10
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	2025-10
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents	2025-10

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications.....	5
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	5
4 Posologie et administration.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 Surdose.....	7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	7
7 Mises en garde et précautions	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Grossesse	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants et adolescents.....	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 Effets indésirables	13

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants et adolescents	15
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	15
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
9	Interactions médicamenteuses	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	17
10	Pharmacologie clinique	17
10.1	Mode d'action.....	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	19
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	20
13	Renseignements pharmaceutiques	20
14	Études cliniques	20
14.1	Études cliniques par indication.....	20
	Vitiligo non segmentaire chez les sujets âgés de 12 ans et plus	20
	Dermatite atopique chez les sujets âgés de 12 ans et plus.....	23
16	Toxicologie non clinique	27
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	29

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

La crème OPZELURA (ruxolitinib [sous forme de phosphate de ruxolitinib]) à 1,5 % est indiquée pour :

- le traitement topique du vitiligo non segmentaire chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus;
- le traitement topique de la dermatite atopique légère à modérée chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus dont la maladie n'est pas suffisamment contrôlée par les traitements de prescription topiques conventionnels (corticostéroïdes topiques, inhibiteurs de la calcineurine topiques) ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés.

Limites d'utilisation : L'utilisation d'OPZELURA en association avec d'autres inhibiteurs de JAK, des immunomodulateurs biologiques ou des immunosuppresseurs puissants n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) :

Vitiligo non segmentaire

Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA ont été établies chez les enfants de 12 ans et plus atteints de vitiligo non segmentaire. Par conséquent, Santé Canada a autorisé cette indication chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 12 ans.

L'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans pour le vitiligo non segmentaire. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé cette indication chez les enfants de moins de 12 ans.

Dermatite atopique

Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA ont été établies chez les enfants de 2 ans et plus atteints de dermatite atopique. Par conséquent, Santé Canada a autorisé cette indication pour les enfants âgés de ≥ 2 ans.

L'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies pour la dermatite atopique. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé cette indication pour les enfants de moins de 2 ans.

1.2 Gériatrie

Les essais cliniques d'OPZELURA chez des sujets atteints de vitiligo non segmentaire ne comportaient pas suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour établir si ces derniers répondent différemment que les sujets plus jeunes.

D'après les essais cliniques d'OPZELURA menés sur des sujets atteints de dermatite atopique, aucune différence cliniquement significative en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus.

2 Contre-indications

OPZELURA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Infections graves

Des infections graves (dans certains cas, potentiellement mortelles voire mortelles) causées par des microorganismes bactériens, mycobactériens, fongiques ou des infections virales y compris des cas de réactivation virale, ou par d'autres germes opportunistes ont été signalées chez des patients traités par des inhibiteurs de JAK par voie orale, y compris par le ruxolitinib par voie orale (pour des affections non inflammatoires). Les infections signalées comprennent : la tuberculose, le zona, une infection causée par le virus JC, l'hépatite B et la pneumonie.

Les patients présentant des facteurs de risque doivent être évalués et surveillés étroitement en raison du risque de développer des infections graves (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

Cancer

Dans le cadre d'une vaste étude d'innocuité post-commercialisation randomisée portant sur un inhibiteur de JAK administré par voie orale à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, une augmentation du risque de lymphome et d'autres tumeurs malignes a été observée, excluant des cancers de la peau non mélanique, comparativement aux patients traités par des inhibiteurs du TNF. OPZELURA n'est pas indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Compte tenu du signal de sécurité observé avec un inhibiteur de JAK administré par voie orale, il convient d'évaluer les avantages et les risques pour chaque patient avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement par OPZELURA, en particulier chez les patients atteints d'une tumeur maligne connue (autre qu'un cancer de la peau non mélanique traité avec succès), chez les patients qui développent une tumeur maligne et chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

Thrombose

Des événements thromboemboliques ont été observés lors d'essais cliniques avec OPZELURA chez des patients atteints de vitiligo et de dermatite atopique (DA). Dans le cadre d'une vaste étude d'innocuité post-commercialisation randomisée portant sur un inhibiteur de JAK administré par voie orale à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, une augmentation de l'incidence de thrombose, y compris d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde et de thrombose artérielle a été observée, par rapport aux patients traités avec des inhibiteurs du TNF. OPZELURA n'est pas indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rien n'indique qu'OPZELURA augmente le risque d'événements thromboemboliques. Toutefois, compte tenu du signal de sécurité observé avec un inhibiteur de JAK oral, OPZELURA doit être évité chez les patients présentant un risque connu de thrombose. En cas de symptômes de thrombose, il convient de cesser l'administration d'OPZELURA et de procéder à une évaluation et à un traitement approprié (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

Événements cardiovasculaires majeurs (ECVM)

Des ECVM ont été observés dans les essais cliniques menés avec OPZELURA chez des patients atteints de dermatite atopique. Dans le cadre d'une vaste étude d'innocuité post-commercialisation randomisée portant sur un inhibiteur de JAK administré par voie orale à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs a été observée, y compris l'infarctus du myocarde non fatal, comparativement aux patients traités par des inhibiteurs du TNF. OPZELURA n'est pas indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rien n'indique qu'OPZELURA augmente le risque d'ECVM. Toutefois, compte tenu du signal de sécurité observé avec un inhibiteur de JAK administré par voie orale, il convient d'évaluer les avantages et les risques pour chaque patient avant d'entreprendre ou de poursuivre un traitement par OPZELURA chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs ou chez ceux qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire. (Voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

OPZELURA ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de JAK, des immunomodulateurs biologiques ou des immunosuppresseurs puissants (voir la section [1 Indications](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Vitiligo

N'utilisez pas plus d'un tube de 60 grammes par semaine ou d'un tube de 100 grammes par 2 semaines.

La dose recommandée est une fine couche d'OPZELURA appliquée deux fois par jour sur les zones cutanées affectées, jusqu'à un maximum de 10 % de la surface corporelle pour chaque application.

Un traitement par OPZELURA de plus de 24 semaines peut être nécessaire pour obtenir une réponse satisfaisante. Si le patient ne retrouve pas une repigmentation significative à l'intérieur de 24 semaines, il faut envisager une réévaluation par le professionnel de la santé.

Dermatite atopique

Patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus

N'utilisez pas plus d'un tube de 60 grammes par semaine ou d'un tube de 100 grammes par 2 semaines.

Patients pédiatriques âgés de 2 à 11 ans

N'utilisez pas plus d'un tube de 60 grammes par 2 semaines ou d'un tube de 100 grammes par 4 semaines.

La dose recommandée est une fine couche d'OPZELURA appliquée deux fois par jour sur les zones cutanées affectées, jusqu'à un maximum de 20 % de la surface corporelle pour chaque application. Le calcul de la surface corporelle totale exclut le cuir chevelu. Cessez l'utilisation lorsque les signes et les symptômes (par exemple, démangeaisons, éruptions cutanées et rougeurs) de la dermatite atopique disparaissent.

Si les signes et les symptômes ne s'améliorent pas à l'intérieur de 8 semaines, il faut envisager une réévaluation par le professionnel de la santé.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à grave. OPZELURA doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

OPZELURA est réservé à un usage topique. OPZELURA n'est pas destiné à un usage ophtalmique, oral ou intravaginal. Afin d'éviter l'ingestion de crème, ne pas appliquer le produit sur les lèvres.

OPZELURA doit être appliqué par voie topique deux fois par jour sur les zones cutanées affectées, en respectant un intervalle d'au moins 8 heures entre les applications.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent se laver les mains après l'application d'OPZELURA, à moins que leurs mains ne soient traitées. Si une autre personne applique OPZELURA sur le patient, elle doit se laver les mains après l'application.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli de dose, reprendre l'application à la prochaine heure habituelle.

5 Surdose

Il n'existe pas de données issues d'essais cliniques concernant une surdose d'OPZELURA. Si un excédent d'OPZELURA est appliqué par inadvertance, essayez-le.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème : 1,5 % p/p Chaque gramme contient 15 mg de ruxolitinib (équivalent à 19,8 mg de phosphate de ruxolitinib).	Alcool cétylique, diméthicone 350, EDTA de disodium, stéarate de glycéryle autoémulsifiant, huile minérale légère, triglycérides à chaîne moyenne, méthylparabène, phénoxyéthanol, polyéthylène glycol 200, polysorbate 20, propylène glycol, propylparabène, eau purifiée, alcool stéarylique, pétrolatum blanc et gomme de xanthane.

Emballage d'OPZELURA :

- Tube d'aluminium de 5 g (échantillon) avec bouchon en polyéthylène haute densité (PEHD) blanc.
- Tubes d'aluminium de 60 g et de 100 g avec bouchons en polypropylène (PP) ou tubes en polyfoil laminé avec bouchons en PP.

Description

Crème : 15 mg de ruxolitinib par gramme (1,5 % p/p) de crème blanche à blanc cassé sans signe visible de séparation de phase.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

OPZELURA n'est pas destiné à un usage ophtalmique, oral ou intravaginal.

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau non mélanique

Des cancers de la peau non mélanique, y compris des carcinomes basocellulaires et des carcinomes spinocellulaires, ont été observés chez des patients atteints de vitiligo et de dermatite atopique traités par OPZELURA. Un examen de la peau avant le début du traitement par OPZELURA et périodiquement pendant celui-ci doit être envisagé pour les patients ayant des antécédents de cancer de la peau ou présentant des facteurs de risque de cancer de la peau.

Cancer

Dans le cadre d'une vaste étude d'innocuité post-commercialisation randomisée portant sur un inhibiteur de JAK administré par voie orale à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation du risque de lymphome et d'autres tumeurs malignes a été observée, excluant des cancers de la peau non mélanique, comparativement aux patients traités par des inhibiteurs du TNF. Les patients traités par un inhibiteur de JAK oral qui étaient fumeurs ou anciens fumeurs semblaient présenter une augmentation du risque de cancer du poumon. OPZELURA n'est pas indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Compte tenu du signal de sécurité observé avec un inhibiteur de JAK administré par voie orale, il convient d'évaluer les bénéfices et les risques pour chaque patient avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement par OPZELURA, en particulier chez les patients atteints d'une tumeur maligne connue (autre qu'un cancer de la peau non mélanique traité avec succès), chez les patients qui développent une tumeur maligne et chez les fumeurs ou anciens fumeurs.

Système cardiovasculaire

Événements cardiovasculaires majeurs (ECVM)

Des ECVM ont été observés dans les essais cliniques menés avec OPZELURA chez des patients atteints de dermatite atopique. Dans le cadre d'une vaste étude d'innocuité post-commercialisation randomisée portant sur un inhibiteur de JAK administré par voie orale à des patients atteints de polyarthrite

rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, notamment de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral a été observée, comparativement aux patients traités par des inhibiteurs du TNF. OPZELURA n'est pas indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rien n'indique qu'OPZELURA augmente le risque d'ECVM. Toutefois, compte tenu du signal de sécurité observé avec un inhibiteur de JAK administré par voie orale, il convient d'évaluer les patients qui fument ou ont fumé ou chez ceux qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement par OPZELURA. Les patients doivent être informés des symptômes d'événements cardiovasculaires graves et des mesures à prendre en cas d'un tel événement.

Thrombose

Des événements thromboemboliques ont été observés lors d'essais cliniques sur OPZELURA chez des patients atteints de vitiligo et de dermatite atopique. Dans le cadre d'une vaste étude d'innocuité post-commercialisation randomisée portant sur un inhibiteur de JAK administré par voie orale à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, une augmentation de l'incidence de la thrombose, y compris de thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et de la thrombose artérielle a été observée, par rapport aux patients traités avec des inhibiteurs du TNF. OPZELURA n'est pas indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rien n'indique qu'OPZELURA augmente le risque d'événements thromboemboliques. Toutefois, compte tenu du signal de sécurité observé avec un inhibiteur de JAK oral, OPZELURA doit être évité chez les patients présentant un risque connu de thrombose. En cas de symptômes de thrombose, il est nécessaire d'interrompre le traitement par OPZELURA et d'évaluer et de traiter les patients de façon appropriée.

Hausse de la lipidémie

Le traitement par ruxolitinib oral a été associé à une hausse des taux des paramètres lipidiques, y compris du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des triglycérides.

Système hématologique

Diminution de la numération globulaire

Des cas de thrombocytopénie, d'anémie et de neutropénie ont été signalés lors d'essais cliniques menés avec OPZELURA chez des patients atteints de vitiligo et de dermatite atopique. Avant d'initier un traitement par OPZELURA, il convient d'évaluer les bénéfices et les risques pour les patients ayant des antécédents connus de thrombocytopénie, d'anémie ou de neutropénie. Si cela est cliniquement indiqué, il convient d'envisager de surveiller la formule sanguine complète chez ces patients. Si des signes et/ou des symptômes de thrombocytopénie, d'anémie et de neutropénie cliniquement significatifs apparaissent, les patients doivent cesser de prendre OPZELURA.

Système immunitaire

Infections

Des cas d'infections virales, y compris le zona, et d'autres infections, y compris des infections des voies respiratoires, ont été signalés au cours d'essais cliniques sur OPZELURA chez des patients atteints de vitiligo et de dermatite atopique. Des infections graves et parfois fatales causées par des microorganismes bactériens, mycobactériens, fongiques invasifs ou viraux y compris des cas de réactivation ou par d'autres germes opportunistes ont été signalées chez des patients traités par JAK par

des inhibiteurs de JAK par voie orale, y compris par le ruxolitinib par voie orale (pour des affections non inflammatoires).

Des infections graves des voies respiratoires inférieures ont été signalées dans le cadre du programme de développement clinique d'OPZELURA.

Il faut éviter d'administrer OPZELURA aux patients souffrant d'une infection grave et active, y compris les infections localisées. Il faut tenir compte des risques et des bénéfices du traitement avant d'entreprendre l'administration d'OPZELURA à des patients :

- ayant une infection chronique ou récurrente;
- ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste;
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où la tuberculose ou les mycoses sont endémiques;
- ayant des maladies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer à l'infection.

Surveillez l'apparition de signes et de symptômes d'infection grave pendant et après le traitement par OPZELURA. Si un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou une septicémie, il faut interrompre le traitement par OPZELURA. Il faut attendre que l'infection soit maîtrisée avant de reprendre le traitement par OPZELURA.

Tuberculose : Aucun cas de tuberculose active n'a été signalé au cours des essais cliniques par OPZELURA. Des cas de tuberculose active ont été signalés lors d'essais cliniques portant sur des inhibiteurs de JAK administrés par voie orale, y compris le ruxolitinib par voie orale et les inhibiteurs de JAK utilisés pour traiter des affections inflammatoires.

Il convient d'envisager d'évaluer les patients présentant des facteurs de risque d'infection tuberculeuse latente ou active avant l'administration d'OPZELURA.

Pendant l'utilisation d'OPZELURA, il convient de surveiller l'apparition de signes et de symptômes de tuberculose chez les patients.

Zona : Des cas de zona ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques portant sur des inhibiteurs de JAK utilisés pour traiter des affections inflammatoires, y compris OPZELURA. Si un patient présente un zona, il faut envisager d'interrompre le traitement par OPZELURA jusqu'à la résolution de l'épisode. Les médecins doivent mettre leurs patients en garde contre les premiers signes et symptômes du zona et leur conseiller de se faire traiter le plus tôt possible le cas échéant.

Hépatites B et C : Les effets des inhibiteurs de JAK utilisés pour traiter les affections inflammatoires, y compris OPZELURA, sur la réactivation de l'hépatite virale chronique ne sont pas connus. Les patients ayant des antécédents d'infection par l'hépatite B ou C ont été exclus des essais cliniques.

Des hausses de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), associées ou non à une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST), ont été signalées chez des patients présentant une infection chronique par le VHB qui recevaient du ruxolitinib par voie orale (pour des affections non inflammatoires).

L'instauration du traitement par OPZELURA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une hépatite B ou d'une hépatite C active.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par OPZELURA et pendant les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement.

- **Fertilité** : Il n'existe aucune donnée sur l'effet du ruxolitinib sur la fertilité humaine (voir la

section [16 Toxicologie non clinique](#)).

- **Térogénicité** : Il n'existe aucune étude rigoureusement menée et contrôlée sur l'utilisation d'OPZELURA chez la femme enceinte. Le ruxolitinib a démontré des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez la rate et la lapine, avec une hausse des pertes post-implantatoires et diminution du poids fœtal (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#), [7.1.1 Grossesse](#) et [16 Toxicologie non clinique](#)). En outre, on ignore quel peut être le risque de térogénicité chez les humains. L'emploi de OPZELURA n'est pas recommandé durant la grossesse.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'emploi de OPZELURA n'est pas recommandé durant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement. Si une grossesse survient pendant le traitement, arrêtez de l'utiliser et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les données disponibles sur les grossesses rapportées dans les essais cliniques sur OPZELURA ne sont pas suffisantes pour évaluer le risque associé au médicament de malformations congénitales majeures, de fausses couches ou d'autres effets indésirables pour la mère ou le fœtus. Dans les études sur la reproduction animale, l'administration orale de ruxolitinib à des rates et des lapines gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné des effets néfastes sur le développement à des doses associées à une toxicité maternelle. L'administration orale de ruxolitinib à des lapines gravides a entraîné une diminution du poids des fœtus et une augmentation des résorptions tardives à une exposition maternelle environ 0,7 fois supérieure à la dose maximale recommandée pour l'humain (DMRH). L'administration orale de ruxolitinib à des rates gravides a entraîné une diminution du poids des fœtus à une exposition maternelle environ 22 fois supérieure à la DMRH (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

Les risques déjà présents de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour les populations indiquées sont inconnus. Toutes les grossesses comportent un certain risque de malformations congénitales, de pertes ou d'autres événements indésirables.

7.1.2 Allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant la présence de ruxolitinib dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait après une application topique d'OPZELURA.

En l'absence de données sur la présence du ruxolitinib dans le lait maternel, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par OPZELURA et pendant les 4 semaines (demi-vie de 116 heures) qui suivent la dernière dose.

Après l'administration orale de ruxolitinib à des rates allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites étaient présents dans le lait.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) :

Vitiligo non segmentaire

L'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA pour le traitement topique du vitiligo non segmentaire ont été établies chez des enfants âgés de 12 à < 18 ans, selon les résultats de deux essais cliniques randomisés en double aveugle, contrôlés par excipient (TRuE-V1 et TRuE-V2). Au total, 55 enfants (12,4 %) âgés de 12 à moins de 18 ans ont été traités par OPZELURA dans le cadre de ces essais cliniques (voir la section [14 Études cliniques](#)). Aucune différence cliniquement significative en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets adultes et les sujets enfants âgés de 12 à < 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA chez les enfants de moins de 12 ans pour le traitement topique du vitiligo non segmentaire n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé cette indication pour les enfants de moins de 12 ans.

Dermatite atopique

L'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA pour le traitement topique de dermatite atopique ont été établies chez des enfants âgés de 12 à < 18 ans, selon les résultats de deux essais cliniques randomisés en double aveugle, contrôlés par excipient (TRuE-AD1 et TRuE-AD2). Au total, 92 enfants (18,4 %) âgés de 12 à moins de 18 ans ont été traités par OPZELURA dans le cadre de ces essais cliniques (voir la section [14 Études cliniques](#)). Aucune différence cliniquement significative en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets adultes et les sujets pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA pour le traitement topique de la dermatite atopique ont été établies chez des enfants âgés de 2 à 11 ans, d'après les données d'un essai clinique à double insu, randomisé et contrôlé par excipient (TRuE-AD3). Au total, 130 patients pédiatriques âgés de 2 à 11 ans ont été traités par OPZELURA dans le cadre de cet essai clinique (voir [14 Études cliniques](#)). Aucune différence cliniquement significative en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets pédiatriques âgés de 2 à 11 ans ayant participé à cet essai et les sujets âgés de 12 ans et plus ayant participé aux essais TRuE-AD1 et TRuE-AD2.

L'innocuité et l'efficacité d'OPZELURA chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies dans le traitement topique de la dermatite atopique; par conséquent, cette indication chez les patients pédiatriques n'est pas autorisée par Santé Canada chez les patients âgés de moins de 2 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Vitiligo non segmentaire

Les essais cliniques d'OPZELURA chez des sujets atteints de vitiligo non segmentaire ne comportaient pas suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour établir si ces derniers répondent différemment que les sujets plus jeunes.

Dermatite atopique

Parmi les 1 249 sujets atteints de dermatite atopique ayant participé aux essais cliniques (TRuE-AD1 et TRuE-AD2) par OPZELURA, 115 étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence cliniquement significative en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets atteints de dermatite atopique âgés de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans et plus.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'acné au site d'application, le prurit au site d'application, la rhinopharyngite, les céphalées, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'érythème au site d'application, l'éruption cutanée au site d'application, la grippe, la fièvre, l'infection des voies urinaires, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, et l'exfoliation au site d'application ont été rapportés comme des effets indésirables fréquents chez ≥ 1 % des sujets atteints de vitiligo non segmentaire appliquant OPZELURA pendant la période en double aveugle des essais de phase 3 chez des sujets atteints de vitiligo non segmentaire (TRuE-V1 et TRuE-V2). L'acné au site d'application, l'effet indésirable le plus souvent signalé, était sans gravité et d'intensité légère ou modérée. La majorité des cas d'acné au site d'application ne se sont pas résorbés, mais les sujets ont poursuivi le traitement sans interrompre OPZELURA dans tous les cas sauf un.

La rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et les céphalées ont été signalées comme des effets indésirables fréquents chez ≥ 1 % des sujets atteints de dermatite atopique qui appliquaient OPZELURA pendant la période en double aveugle des essais de phase 3 menés auprès de sujets atteints de dermatite atopique (TRuE-AD1 et TRuE-AD2). Tous les cas de rhinopharyngite, d'infection des voies respiratoires supérieures et de céphalées observés chez les sujets traités par OPZELURA étaient sans gravité, d'intensité légère, et se sont résorbés sans interruption du traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Vitiligo non segmentaire

Dans deux essais cliniques de phase 3 en double aveugle, contrôlés par excipient (TRuE-V1 et TRuE-V2), 449 sujets âgés de 12 ans et plus atteints de vitiligo non segmentaire ont été traités par OPZELURA deux fois par jour pendant 24 semaines. Les effets indésirables signalés par les sujets traités par OPZELURA au cours de la période en double aveugle de 24 semaines sont énumérés au Tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus chez les sujets âgés de 12 ans et plus traités par OPZELURA pour le vitiligo jusqu'à la semaine 24 dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2

Effets indésirables	OPZELURA N = 449 n (%)	Excipient N = 224 n (%)
Acné au site d'application	26 (6)	3 (1)
Prurit au site d'application	23 (5)	6 (3)
Rhinopharyngite	19 (4)	5 (2)
Céphalées	17 (4)	6 (3)
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (3)	5 (2)

Effets indésirables	OPZELURA N = 449 n (%)	Excipient N = 224 n (%)
Érythème au site d'application	7 (2)	1 (< 1)
Éruption au site d'application	7 (2)	2 (1)
Grippe	6 (1)	1 (< 1)
Fièvre	6 (1)	0
Infection des voies urinaires	6 (1)	1 (< 1)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	5 (1)	1 (< 1)
Exfoliation au site d'application	5 (1)	1 (< 1)

L'innocuité à long terme d'OPZELURA chez les sujets atteints de vitiligo non segmentaire a été évaluée dans les essais cliniques TRuE-V1 et TRuE-V2 pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. Le profil d'innocuité d'OPZELURA en termes de types d'effets indésirables observés pendant la période de prolongation du traitement de 28 semaines correspondait au profil d'innocuité observé pendant la période de 24 semaines contrôlée par l'excipient.

Dermatite atopique

Dans deux essais cliniques de phase 3 en double aveugle, contrôlés par l'excipient (TRuE-AD1 et TRuE-AD2), 499 sujets âgés de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique ont été traités par OPZELURA deux fois par jour pendant 8 semaines. Les effets indésirables signalés par les sujets traités par OPZELURA au cours de la période de 8 semaines contrôlée par l'excipient sont énumérés au Tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez les sujets âgés de 12 ans et plus traités par OPZELURA pour la dermatite atopique jusqu'à la semaine 8 dans les études TRuE-AD1 et TRuE-AD2

Effets indésirables	OPZELURA N = 499 n (%)	Excipient N = 250 n (%)
Rhinopharyngite	13 (3)	2 (1)
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (2)	5 (2)
Céphalées	11 (2)	5 (2)

L'innocuité à long terme d'OPZELURA a été évaluée dans les essais cliniques TRuE-AD1 et TRuE-AD2 pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. Le profil d'innocuité en termes de types d'événements indésirables observés au cours de la période d'innocuité à long terme de 44 semaines avec l'utilisation intermittente d'OPZELURA correspondait au profil d'innocuité observé au cours de la période contrôlée par excipient de 8 semaines avec l'utilisation continue d'OPZELURA.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants et adolescents

Sujets de 12 à < 18 ans :

Les essais de phase 3 (TRuE-V1 et TRuE-V2) sur le vitiligo et la dermatite atopique (TRuE-AD1 et TRuE-AD2) ont inclus des adolescents, c'est-à-dire des sujets âgés de 12 à < 18 ans. Par rapport aux sujets ≥ 18 ans, aucune différence significative du profil d'innocuité d'OPZELURA n'a été observée chez les adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans atteints de vitiligo non segmentaire ou chez les adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans atteints de dermatite atopique.

Sujets de 2 à 11 ans :

L'essai de phase 3 TRuE-AD3 sur la dermatite atopique incluait des sujets pédiatriques âgés de 2 à 11 ans; 130 sujets ont été traités avec OPZELURA et 65 sujets ont appliqué une crème excipient. Pendant la période contrôlée de 8 semaines, des cas de réaction au site d'application (y compris douleur au site d'application, irritation au site d'application, inconfort au site d'application; 5 % et 0 %), COVID-19 (4 % et 2 %), pyrexie (2 % et 0 %) et une diminution du nombre de globules blancs (y compris la leucopénie; 2 % et 0 %) ont également été rapportés par les sujets traités avec OPZELURA et par les sujets ayant appliqué la crème excipient, respectivement. Des effets indésirables tels qu'une infection des voies respiratoires supérieures et une rhinopharyngite, applicables aux sujets de 12 ans et plus, ont également été observés chez les sujets âgés de 2 à 11 ans à des fréquences plus élevées (9 % contre 3 % et 6 % contre 2 %, avec OPZELURA et la crème excipient, respectivement). Le profil d'innocuité d'OPZELURA ne présentait pas de différence pertinente entre les sujets pédiatriques âgés de 2 à 11 ans et les sujets âgés de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Vitiligo non segmentaire

Des effets indésirables moins fréquents ont été rapportés chez $\geq 0,5$ % à < 1 % des sujets atteints de vitiligo non segmentaire et traités par OPZELURA : dermatite au site d'application, hypertension, acné, anxiété, décoloration au site d'application, sécheresse au site d'application, folliculite au site d'application, contusion, dermatite de contact, diarrhée, infection de l'oreille, fatigue, gastrite, gastro-entérite, orgelet, syndrome grippal, insomnie, congestion nasale, douleur oropharyngée, rhinite, dermatite séborrhéique, mal de dents et vomissements.

Dermatite atopique

Les effets indésirables moins fréquents signalés chez $\geq 0,5$ % à < 1 % des sujets atteints de dermatite atopique ayant pris OPZELURA comprennent : urticaire, bronchite, infection de l'oreille, augmentation du nombre d'éosinophiles, diarrhée, rhinorrhée, amygdalite et folliculite.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Aucune tendance cliniquement significative des paramètres hématologiques ou chimiques ou des signes vitaux n'a été observée dans les essais cliniques chez les sujets atteints de vitiligo non segmentaire ou de dermatite atopique.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec OPZELURA.

On sait que le ruxolitinib est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). D'après les essais cliniques réalisés avec le ruxolitinib administré par voie orale, les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter les concentrations systémiques de ruxolitinib, tandis que les inducteurs du CYP3A4 peuvent diminuer les concentrations systémiques de ruxolitinib.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : L'administration concomitante d'OPZELURA et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente la concentration plasmatique de ruxolitinib.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction d'OPZELURA avec les risques comportementaux individuels n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Études cliniques

Inhibiteurs du CYP3A4

Le ruxolitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4. Le potentiel d'interaction médicamenteuse du ruxolitinib par voie orale a été évalué dans des études de pharmacologie clinique dédiées qui incluaient la co-administration d'inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4. La $C_{\max}$ et l'ASC du ruxolitinib ont augmenté de respectivement 33 % et 91 %, lors de l'administration orale d'une dose unique de 10 mg de ruxolitinib après l'administration de 200 mg de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, deux fois par jour pendant 4 jours, par rapport à l'administration de la dose orale de ruxolitinib seule chez des sujets sains. La $C_{\max}$ et l'ASC du ruxolitinib ont augmenté de respectivement 8 % et 27 % lors de l'administration orale d'une dose unique de 10 mg de ruxolitinib après l'érythromycine 500 mg, un inhibiteur modéré du CYP3A4, deux fois par jour pendant 4 jours, par rapport à l'administration de la dose orale de ruxolitinib seule chez des sujets sains.

Inducteurs du CYP3A4

La $C_{\max}$ et l'ASC du ruxolitinib ont diminué de respectivement 52 % et 71 %, lors de l'administration orale d'une dose unique de 50 mg de ruxolitinib après l'administration de 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 10 jours, par rapport à l'administration de la dose orale de ruxolitinib seule chez des sujets sains.

Études in vitro

Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : Le ruxolitinib ne devrait pas inhiber les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4, ni induire les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 à la suite d'une application topique.

Systèmes de transport : Le ruxolitinib ne devrait pas inhiber les systèmes de transport P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 ou OAT3 après une application topique. Le ruxolitinib n'est pas un substrat pour le transporteur P-gp.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées, car ces dernières ne sont pas applicables aux produits topiques.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-plante médicinale n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été étudiées.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le ruxolitinib, un inhibiteur de Janus Kinase (JAK), inhibe JAK1 et JAK2, qui assurent la médiation de la signalisation d'un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. La signalisation assurée par les JAK repose sur le recrutement de STAT (signaux transducteurs et activateurs de la transcription) sur les récepteurs des cytokines, sur leur activation, puis sur leur localisation subséquente dans le noyau, d'où la modulation de l'expression de gènes cibles. L'importance de l'inhibition d'enzymes JAK spécifiques pour l'efficacité thérapeutique n'est pas connue à l'heure actuelle.

Il a été démontré que la voie JAK/STAT joue un rôle de médiateur dans la production d'IFN γ . Il a été démontré que les lymphocytes T cytotoxiques produisant de l'IFN γ interviennent dans la destruction des mélanocytes dans le vitiligo humain.

De nombreuses cytokines inflammatoires et prurigineuses impliquées dans la pathogenèse de la dermatite atopique, telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, l'IL-22, l'IL-31 et la TSLP (lymphopoïétine stromale thymique), nécessitent l'activation de la voie JAK/STAT pour exercer une activité biologique en aval. Chez les souris présentant des modèles de dermatite, l'administration topique de crème de ruxolitinib a réduit de manière significative l'expression des cytokines inflammatoires dans la peau, a réduit les symptômes de la dermatite et a atténué les comportements prurigineux.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Dans les conditions d'utilisation clinique, OPZELURA ne devrait pas allonger l'intervalle QT.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La pharmacocinétique d'OPZELURA a été étudiée chez 429 sujets atteints de vitiligo non segmentaire âgés de 12 ans et plus (12,6 % étaient âgés de 12 à 17 ans) et dont le pourcentage d'atteinte de la surface corporelle était de $7,31 \pm 2,02$ (de 3,2 % à 10,0 %). Les sujets ont appliqué environ 1,58 mg/cm² de crème de ruxolitinib (de 0,18 gramme à 8,4 grammes de crème de ruxolitinib à 1,5 % par application) deux fois par jour pendant 24 semaines. La concentration plasmatique minimale moyenne $\pm$ ET du ruxolitinib à l'état d'équilibre (avant application) était de $56,9 \pm 62,6$ nM avec une ASC_{0-12h} projetée à

683 ± 751 h* nM. La biodisponibilité moyenne ± ET du ruxolitinib topique était de 9,72 % ± 8,14 % pour la crème de ruxolitinib à 1,5 % deux fois par jour.

La pharmacocinétique d'OPZELURA a été étudiée chez 479 sujets atteints de dermatite atopique âgés de 12 ans et plus, dont la surface corporelle moyenne atteinte ± ET était de 9,60 ± 5,30 % (de 3 % à 22 %). Les sujets ont appliqué environ 1,49 mg/cm² de crème de ruxolitinib (de 0,048 gramme à 6,9 grammes par application) deux fois par jour pendant 8 semaines. La concentration plasmatique minimale moyenne ± ET du ruxolitinib à l'état d'équilibre (avant application) était de 35,7 ± 55,0 nM.

La pharmacocinétique d'OPZELURA a également été étudiée chez 20 adultes et 21 enfants de 13 ans et plus atteints de dermatite atopique, dont la surface corporelle moyenne ± ET était de 37,5 ± 16,1 % (de 25 % à 90 %). Les concentrations plasmatiques de ruxolitinib étaient quantifiables chez tous les sujets. Chez les sujets adultes, la concentration plasmatique maximale moyenne ± ET (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps de 0 à 12 heures après la dose (ASC_{0-12h}) pour le ruxolitinib étaient respectivement de 449 ± 883 nM et 3 220 ± 6 190 h*nM au jour 1 et de 242 ± 548 nM et 1 970 ± 4 230 h*nM au jour 28. Il n'y a aucun signe d'accumulation de ruxolitinib après l'application quotidienne d'OPZELURA pendant 28 jours chez les sujets atteints de dermatite atopique.

Distribution

D'après une étude in vitro, OPZELURA se lie à 97 % aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine.

Métabolisme

Le ruxolitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale apparente moyenne du ruxolitinib administré par voie orale est d'environ 3 heures. La demi-vie terminale apparente moyenne du ruxolitinib après application topique de crème au ruxolitinib a été estimée chez 9 adultes et adolescents atteints de dermatite atopique et est de 116 heures (de 10 à 777 heures), reflétant la lenteur de l'absorption du médicament plutôt que sa vitesse d'élimination.

Consécutivement à l'administration par voie orale d'une seule dose de ruxolitinib marqué au C¹⁴, le médicament est principalement éliminé par biotransformation, 74 % du produit radioactif ayant été excrété dans les urines et 22 %, dans les fèces. Moins de 1 % de tout le produit radioactif a été excrété sous forme inchangée.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (de 2 à < 18 ans) :** Chez 21 adolescents (âgés de 13 à 17 ans) présentant une dermatite atopique avec une surface corporelle ≥ 25 %, la C_{max} moyenne ± ET et l'ASC_{0-12h} du ruxolitinib étaient respectivement de 110 ± 255 nM et 801 ± 2 020 h*nM au jour 1 et de 52,3 ± 78,2 nM et 435 ± 721 h*nM au jour 28.

Chez 27 sujets pédiatriques (âgés de 2 à 11 ans) atteints de dermatite atopique, dont le pourcentage d'atteinte de la surface corporelle ± ET était de 58,9 % ± 20,6 % (35 % à 92 %) et qui ont appliqué OPZELURA deux fois par jour pendant 28 jours, la concentration plasmatique moyenne arithmétique à l'état d'équilibre ± ET et l'ASC_{0-12 h} projetée du ruxolitinib étaient respectivement de 98,2 ± 148 nM et de 1 178 ± 1 776 h*nM. La biodisponibilité moyenne du ruxolitinib était de 5,31 % ± 5,85 %. Aucun signe d'accumulation de ruxolitinib n'a été observé.

après l'application quotidienne d'OPZELURA pendant 28 jours chez des sujets pédiatriques âgés de 2 à 11 ans souffrant de dermatite atopique.

- **Insuffisance hépatique** : L'ASC a augmenté de 87 %, 28 % et 65 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C) après l'administration orale de ruxolitinib. Il n'y avait pas de relation claire entre la gravité de l'insuffisance hépatique et l'augmentation de l'ASC.
- **Insuffisance rénale** : Après l'administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib par voie orale, l'ASC de la molécule mère était similaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 50-80 ml/min), modérée (ClCr 30-49 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min). Cela dit, les valeurs relatives de l'ASC des métabolites du ruxolitinib ont augmenté proportionnellement à la gravité de l'insuffisance rénale, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Entreposer à la température ambiante de 15 °C à 25 °C.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

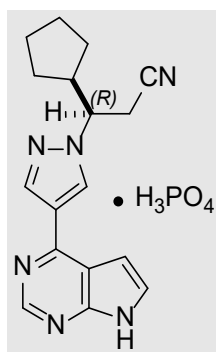
Dénomination commune de la substance médicamenteuse : phosphate de ruxolitinib

Nom chimique : (*R*)-3-(4-[7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate]

Formule moléculaire : Sel de phosphate $C_{17}H_{21}N_6O_4P$, base libre $C_{17}H_{18}N_6$

Masse moléculaire relative : 404,36 g/mole de sel de phosphate, 306,37 g/mole de base libre

Structure/formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : le phosphate de ruxolitinib est une poudre blanche à blanc cassé, jaune clair ou rose clair.

Profil de solubilité : La solubilité du phosphate de ruxolitinib en milieu aqueux dépend du pH, avec une plage de $\geq 0,54$ mg/ml à 0,17 mg/ml dans des tampons phosphatés de pH 1,0 à 8,0, respectivement, à 37 °C.

Point de fusion : Le point de fusion du phosphate de ruxolitinib est de 197,6 °C.

Constantes de dissociation : Les valeurs pKa sont de 4,3 et 11,8.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Vitiligo non segmentaire chez les sujets âgés de 12 ans et plus

Deux essais multicentriques en double aveugle, randomisés, contrôlés par excipient et de conception identique (respectivement, TRuE-V1 et TRuE-V2) ont porté sur un total de 674 sujets âgés de 12 ans et plus (673 ont reçu le traitement; 11 % des sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et 7 % étaient âgés de 65 ans ou plus). Les femmes représentaient 53 % des sujets, 82 % des sujets étaient blancs, 5 % étaient

noirs et 4 % étaient asiatiques. La classification Fitzpatrick des types de peau était la suivante : I (2 %), II (30 %), III (40 %), IV (19 %), V (7 %) ou VI (2 %). Les sujets présentaient des zones dépigmentées affectant $\geq 0,5$ % de la surface corporelle faciale, ≥ 3 % de la surface corporelle non faciale et une surface corporelle totale de vitiligo (faciale et non faciale, dont les mains, les pieds, les extrémités supérieures et inférieures et les zones du tronc) allant jusqu'à 10 % de la surface corporelle. Au début de l'étude, les sujets avaient une surface corporelle faciale atteinte de 1 % et une surface corporelle totale atteinte de 7,4 %. La photothérapie n'était pas autorisée pendant les essais de phase 3. Le diagnostic de vitiligo a été posé en moyenne 14,8 ans avant l'inscription des sujets aux essais.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques chez les sujets âgés de 12 ans et plus sur le vitiligo non segmentaire

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
TRuE-V1	Étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par excipient	Période contrôlée par excipient : OPZELURA 2 f.p.j., topique, 24 semaines Excipient en crème 2 f.p.j., topique, 24 semaines	330 OPZELURA = 221 Excipient en crème = 109	OPZELURA = 40,5 ans (12 à 79 ans) Excipient en crème = 39,7 (12 à 79)	OPZELURA : Hommes = 85 Femmes = 136 Excipient en crème : Hommes = 59 Femmes = 50
TRuE-V2	Étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par excipient	Période contrôlée par excipient : OPZELURA 2 f.p.j., topique, 24 semaines Excipient en crème 2 f.p.j., topique, 24 semaines	344 (343 ont reçu un traitement) OPZELURA = 228 Excipient en crème = 115	OPZELURA = 38,4 ans (12 à 77 ans) Excipient en crème = 39,8 (13 à 68)	OPZELURA : Hommes = 116 Femmes = 112 Excipient en crème : Hommes = 55 Femmes = 60

2 f.p.j. : 2x par jour

Résultats des études

Dans les deux essais, les sujets ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir un traitement par OPZELURA ou une crème excipient deux fois par jour pendant 24 semaines, suivi d'un traitement supplémentaire de 28 semaines par OPZELURA deux fois par jour pour tous les sujets. Les lésions du visage ont été évaluées à l'aide de l'indice d'évaluation de la zone de vitiligo du visage (F-VASI) et les lésions de l'ensemble du corps (incluant le visage) ont été évaluées à l'aide de l'indice d'évaluation de la zone de vitiligo de l'ensemble du corps (T-VASI).

Le critère principal d'efficacité était la proportion de sujets ayant obtenu une amélioration de 75 % de l'indice F-VASI (F-VASI75) à la semaine 24. Le VASI est basé sur une estimation combinée, le score étant déterminé par le pourcentage d'implication du vitiligo (% de la surface corporelle) et le degré de

dépigmentation de chaque région du corps affectée par le vitiligo. Les autres critères d'évaluation comprenaient la proportion de sujets ayant obtenu une amélioration de 50 % du F-VASI (F-VASI50), une amélioration de 90 % du F-VASI (F-VASI90), une amélioration de 50 % du T-VASI (T-VASI50) et un score de 4 ou 5 sur l'échelle de perceptibilité du vitiligo (VNS – Vitiligo Noticeability Scale) (vitiligo « beaucoup moins perceptible » ou « plus du tout perceptible »). La VNS est une mesure de résultat rapportée par le patient du succès du traitement du vitiligo qui enregistre la perception de la visibilité du vitiligo par le participant sur une échelle de 5 points. Le pourcentage de changement par rapport aux valeurs initiales de la surface corporelle du visage (F-BSA) affectée par le vitiligo était également un critère d'évaluation secondaire clé.

Les résultats d'efficacité d'OPZELURA à la semaine 24 dans les deux essais sont résumés dans le Tableau 5. La proportion de sujets ayant atteint le critère d'évaluation principal ou les critères d'évaluation secondaires clés à la semaine 24 était significativement plus élevée chez les sujets ayant appliqué OPZELURA que chez les sujets ayant appliqué l'excipient. La différence d'effet du traitement par rapport à l'excipient est apparue dès la semaine 12. De plus, une amélioration continue de la repigmentation par rapport au début de l'étude, évaluée par F-VASI (F-VASI 50/75/90), T-VASI (T-VASI 50/75) et VNS, a été observée jusqu'à la semaine 52 chez les participants qui avaient appliqué de façon continue la crème de ruxolitinib à 1,5 % deux fois par jour. Pour les participants passés de la crème excipient à la crème de ruxolitinib 1,5 % 2 f.p.j. au cours de la période de 52 semaines, les améliorations de F-VASI, T-VASI et VNS étaient similaires à celles observées au cours des 24 premières semaines de traitement dans le groupe crème de ruxolitinib 1,5 % 2 f.p.j.

Tableau 5 : Résultats de l'efficacité d'OPZELURA pour le critère principal et les principaux critères secondaires à la semaine 24 chez les sujets âgés de 12 ans et plus atteints de vitiligo non segmentaire (TRuE-V1 et TRuE-V2)

	TRuE-V1			TRuE-V2		
	OPZELURA (N = 221)	Excipient (N = 109)	Différence du taux de réponse et intervalle de confiance à 95 %	OPZELURA (N = 222)	Excipient (N = 109)	Différence du taux de réponse et intervalle de confiance à 95 %
F-VASI75	29,8 % ^a	7,4 %	22,3 % (14,2 %, 30,5 %)	30,9 % ^b	11,4 %	19,5 % (10,5 %, 28,4 %)
F-VASI50	51,2 % ^a	16,9 %	34,2 % (24,1 %, 44,4 %)	51,4 % ^a	20,9 %	30,6 % (20,0 %, 41,1 %)
F-VASI90	15,3 % ^c	2,2 %	13,2 % (7,5 %, 18,8 %)	16,3 % ^c	1,3 %	15,0 % (9,3 %, 20,7 %)
T-VASI50	20,6 % ^c	5,1 %	15,5 % (8,3 %, 22,6 %)	23,9 % ^b	6,8 %	17,1 % (9,5 %, 24,7 %)
VNS 4 ou 5	24,5 % ^b	3,3 %	21,2 % (14,3 %, 28,1 %)	20,5 % ^c	4,9 %	15,5 % (8,5 %, 22,6 %)

	TRuE-V1			TRuE-V2		
	OPZELURA (N = 221)	Excipient (N = 109)	Différence du taux de réponse et intervalle de confiance à 95 %	OPZELURA (N = 222)	Excipient (N = 109)	Différence du taux de réponse et intervalle de confiance à 95 %
Changement en % de la F-BSA	-28,9 % ^a	-9,5 %	-19,3 % (-27,1 %, -11,6 %)	-26,4 % ^a	-7,0 %	-19,5 % (-28,5 %, -10,5 %)

Valeurs p du modèle mixte avec mesures répétées : [Variable de réponse = traitement + facteurs de stratification (type de peau, types I et II de l'échelle de Fitzpatrick vs types III, IV, V et VI, région Amérique du Nord/Europe) + visite + traitement*visite].

^a Valeur p < 0,0001

^b Valeur p < 0,001

^c Valeur p ≤ 0,0065

Dermatite atopique chez les sujets âgés de 12 ans et plus

Deux études multicentriques de phase 3 en double aveugle, randomisées, contrôlées par excipient et de conception identique (respectivement TRuE-AD1 et TRuE-AD2) ont inclus un total de 1 249 sujets âgés de 12 ans et plus souffrant de dermatite atopique (20 % des sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et 9 % étaient âgés de 65 ans ou plus). Les femmes représentaient 62 % des sujets, 70 % des sujets étaient blancs, 23 % étaient noirs et 4 % étaient asiatiques. Le diagnostic de dermatite atopique a été posé en moyenne 19,97 ans avant l'inscription des sujets aux essais. Les sujets présentaient une surface corporelle atteinte de 3 à 20 % et un score d'évaluation global de l'investigateur (IGA) de 2 à 3. L'IGA est une évaluation globale de la sévérité de l'eczéma sur une échelle de 5 points (0 = pas d'atteinte, 1 = atteinte juste perceptible, 2 = maladie légère, 3 = maladie modérée et 4 = maladie sévère). Initialement, l'atteinte de la surface corporelle moyenne des sujets était de 9,8 %, 39 % des sujets avaient une atteinte faciale, 25 % des sujets avaient un score IGA de 2 et 75 % des sujets avaient un score de 3. Le score moyen de l'Eczema Area & Severity Index (EASI) des sujets au début de l'étude était de 7,95 (modéré). L'EASI est un système de notation basé sur l'évaluation de l'étendue et de la sévérité de l'érythème, de l'induration/papulation/oedème, des excoriations et de la lichénification sur 4 régions du corps. Les strates de gravité de la maladie sont les suivantes : 0 = pas d'atteinte, 0,1 à 1,0 = atteinte juste perceptible, 1,1 à 7,0 = léger, 7,1 à 21,0 = modéré, 21,1 à 50,0 = intense, et 50,1 à 72,0 = très intense. L'échelle numérique d'évaluation des démangeaisons (Itch NRS), définie comme la moyenne sur 7 jours du pire niveau d'intensité des démangeaisons quotidiennes, sur 24 heures, était de 5,1 sur une échelle de 0 (aucune démangeaison) à 10 (la pire démangeaison imaginable).

Dans les deux essais, les sujets ont été randomisés dans une proportion de 2:2:1 pour recevoir OPZELURA, la crème de ruxolitinib 0,75 % ou la crème excipient deux fois par jour pendant 8 semaines. Après la période de 8 semaines contrôlée par l'excipient, les sujets admissibles sont entrés dans la période d'innocuité à long terme de 44 semaines au cours de laquelle ils ont traité les zones de lésions actives ou récurrentes de dermatite atopique, selon les besoins. Les sujets devaient arrêter le traitement 3 jours après la disparition des lésions et le reprendre dès les premiers signes de récurrence. Les sujets ayant appliqué OPZELURA ou la crème de ruxolitinib 0,75 % pendant la période contrôlée par l'excipient ont continué à suivre le même traitement pendant la période d'innocuité à long terme, mais ceux ayant appliqué l'excipient pendant la période contrôlée par l'excipient ont été assignés de manière

égale à l'application d'OPZELURA ou de la crème de ruxolitinib 0,75 % pendant la période d'étude de l'innocuité à long terme.

Le critère principal d'efficacité était la proportion de sujets ayant obtenu, à la semaine 8, un succès du traitement de l'IGA (IGA-TS), défini comme un score de 0 (pas d'atteinte) ou 1 (atteinte à peine perceptible) avec une amélioration de ≥ 2 degrés par rapport au début de l'étude. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de sujets ayant obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à l'état initial (EASI75) et la proportion de sujets ayant obtenu à la semaine 8 une amélioration de ≥ 4 points du score Itch NRS par rapport au début de l'étude.

Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques chez les sujets âgés de 12 ans et plus sur la dermatite atopique

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
TRuE-AD1	Étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par excipient	Période contrôlée par excipient : OPZELURA 2 f.p.j., topique, 8 semaines Crème de ruxolitinib à 0,75 % 2 f.p.j., topique, 8 semaines Excipient en crème 2 f.p.j., topique, 8 semaines	631 OPZELURA = 253 Crème de ruxolitinib à 0,75 % = 252 Excipient en crème = 126	OPZELURA = 33,7 ans (12 à 77 ans) Crème de ruxolitinib à 0,75 % = 36,8 ans (12 à 85 ans) Excipient en crème = 35,2 (12 à 82)	OPZELURA : Hommes = 95 Femmes = 158 Crème de ruxolitinib à 0,75 % : Hommes = 98 Femmes = 154 Excipient en crème : Hommes = 47 Femmes = 79
TRuE-AD2	Étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par excipient	Période contrôlée par excipient : OPZELURA 2 f.p.j., topique, 8 semaines Crème de ruxolitinib à 0,75 % 2 f.p.j., topique, 8 semaines Excipient en crème 2 f.p.j., topique, 8 semaines	618 OPZELURA = 246 Crème de ruxolitinib à 0,75 % = 248 Excipient en crème = 124	OPZELURA = 35,9 ans (12 à 85 ans) Crème de ruxolitinib à 0,75 % = 35,8 ans (12 à 81 ans) Excipient en crème = 38,9 (12 à 82)	OPZELURA : Hommes = 96 Femmes = 150 Crème de ruxolitinib à 0,75 % : Hommes = 98 Femmes = 150 Excipient en crème : Hommes = 44 Femmes = 80

2 f.p.j. : 2x par jour

Résultats des études

Dans les deux essais, la proportion de sujets ayant obtenu un score IGA-TS et la proportion de sujets ayant obtenu un score EASI75 à la semaine 8 étaient significativement plus élevées chez les sujets ayant appliqué OPZELURA que chez les sujets ayant appliqué la crème excipient (Tableau 7).

La proportion de sujets ayant obtenu une amélioration ≥ 4 points du score NRS de la démangeaison à la semaine 8 était également significativement plus élevée chez les sujets ayant appliqué OPZELURA que chez les sujets ayant appliqué l'excipient (Tableau 7). Une réduction du prurit a été observée au jour 1 du traitement chez certains patients.

Tableau 7 : Résultats de l'efficacité d'OPZELURA à la semaine 8 chez des sujets âgés de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique

	TRuE-AD1			TRuE-AD2		
	OPZELURA (N = 253)	Excipient (N = 126)	Différence du taux de réponse et intervalle de confiance à 95 %	OPZELURA (N = 228)	Excipient (N = 118)	Différence du taux de réponse et intervalle de confiance à 95 %
IGA-TS ^a	53,8 % ^b	15,1 %	38,7 % (29,9 %, 47,4 %)	51,3 % ^b	7,6 %	43,7 % (35,6 %, 51,8 %)
EASI75	62,1 % ^b	24,6 %	37,5 % (27,8 %, 47,1 %)	61,8 % ^b	14,4 %	47,4 % (38,5 %, 56,4 %)
Démangeaison 4 NRS ^c (réduction ≥ 4 points) (n/N*)	52,2 % ^b (84/161)	15,4 % (12/78)	36,8 % (25,7 %, 47,9 %)	50,7 % ^b (74/146)	16,3 % (13/80)	34,4 % (23,0 %, 45,9 %)

^a Défini comme un score IGA de 0 ou 1 avec une amélioration de ≥ 2 grades par rapport au début de l'étude.

^b Valeur $p < 0,0001$

^c N* = sujets de la population ITT ayant un score NRS de démangeaison ≥ 4 au début de l'étude.

Au cours de la période d'étude de l'innocuité à long terme, la proportion de sujets dont l'IGA était de 0 (pas d'atteinte) ou de 1 (atteinte juste perceptible) est demeurée élevée lors des visites de l'étude au cours des semaines 8 à 52 pour les sujets du groupe de traitement par OPZELURA qui ont poursuivi l'étude et appliqué OPZELURA de façon intermittente, selon les besoins. Chez les sujets qui sont passés de l'excipient à OPZELURA, la proportion de sujets dont l'IGA était de 0 (pas d'atteinte) ou de 1 (atteinte juste perceptible) a augmenté à la semaine 12 (4 semaines après le passage à OPZELURA), et s'est maintenue jusqu'à la fin de la période d'innocuité à long terme de 44 semaines avec un traitement intermittent, au besoin, par OPZELURA.

Dermatite atopique chez les sujets âgés de 2 à 11 ans

Un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par excipient, TRuE-AD3, a inclus un total de 330 sujets pédiatriques âgés de 2 à 11 ans (51 % des sujets étaient âgés de 2 à 6 ans et 49 % des sujets étaient âgés de 7 à 11 ans). Les enfants de sexe féminin représentaient 54 % des sujets, 55 % des sujets étaient blancs, 32 % étaient noirs et 6 % étaient asiatiques. Les sujets avaient une surface corporelle atteinte de 3 à 20 % et un score IGA de 2 (léger) à 3 (modéré) sur une échelle de gravité de 0 à 4. Initialement, l'atteinte de la surface corporelle moyenne des sujets était de 10,5 %, 23,6 % des sujets avaient un score IGA de 2 et 76,4 % des sujets avaient un score de 3, et les sujets avaient un score EASI moyen de 8,6 (modéré). Pour les sujets âgés de 6 à 11 ans, le score initial moyen de l'indice Itch NRS,

défini comme la moyenne sur 7 jours du plus mauvais niveau d'intensité des démangeaisons au cours des dernières 24 heures, était de 6,7 sur une échelle allant de 0 (aucune démangeaison) à 10 (la pire démangeaison imaginable).

Dans l'essai TRuE-AD3, les sujets ont été randomisés dans une proportion de 2:2:1 pour recevoir OPZELURA, la crème de ruxolitinib 0,75 % ou l'excipient en crème deux fois par jour pendant 8 semaines. Après la période contrôlée par excipient de 8 semaines, les sujets admissibles sont entrés dans la période d'innocuité à long terme de 44 semaines au cours de laquelle les sujets ont traité des zones de lésions de dermatite atopique actives ou récurrentes selon les besoins. Il a été demandé aux sujets d'arrêter le traitement 3 jours après la disparition des lésions et de reprendre le traitement aux premiers signes de récurrence. Les sujets ayant appliqué OPZELURA ou la crème de ruxolitinib 0,75 % pendant la période contrôlée par l'excipient ont continué à suivre le même traitement pendant la période d'innocuité à long terme, mais ceux ayant appliqué l'excipient pendant la période contrôlée par l'excipient ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement par OPZELURA ou la crème ruxolitinib 0,75 % pendant la période d'étude de l'innocuité à long terme.

Le critère principal d'efficacité était la proportion de sujets ayant obtenu, à la semaine 8, un succès du traitement de l'IGA (IGA-TS), défini comme un score de 0 (pas d'atteinte) ou 1 (atteinte à peine perceptible) avec une amélioration de ≥ 2 degrés par rapport au début de l'étude.

Tableau 8 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur les sujets âgés de 2 à 11 ans atteints de dermatite atopique

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
TRuE-AD3	Étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par excipient	Période contrôlée par excipient : OPZELURA (deux fois par jour), topique, 8 semaines Ruxolitinib 0,75 % crème (deux fois par jour), topique, 8 semaines Excipient en crème (deux fois par jour), topique, 8 semaines	330 OPZELURA = 131 Crème de ruxolitinib à 0,75 % = 134 Excipient en crème = 65	OPZELURA = 6,4 (2-11) Ruxolitinib 0,75 % crème = 6,6 (2-11) Excipient en crème = 6,3 (2-11)	OPZELURA : Masculin = 63 Féminin = 68 Ruxolitinib 0,75 % Crème : Masculin = 61 Féminin = 73 Crème excipient : Masculin = 27 Féminin = 38

Résultats des études

La proportion de sujets ayant obtenu un score IGA-TS à la semaine 8 dans l'essai TRuE-AD3 était significativement plus élevée chez les sujets ayant appliqué OPZELURA que chez les sujets ayant appliqué l'excipient en crème (Tableau 9).

Tableau 9 : Résultats de l'efficacité d'OPZELURA à la semaine 8 chez des sujets de 2 à 11 ans atteints de dermatite atopique

	TRuE-AD3		
	OPZELURA (N=131)	Excipient (N=65)	Différence du taux de réponse et intervalle de confiance à 95 %
IGA-TS ^a	56,5 %	10,8 %	45,7 % (34,7 %, 56,8 %)

^a Définie comme un score IGA de 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 grades par rapport aux valeurs initiales.

Au cours de la période d'étude de l'innocuité à long terme, la proportion de sujets dont l'IGA était de 0 (pas d'atteinte) ou de 1 (atteinte à peine perceptible) est demeurée élevée lors des visites de l'étude au cours des semaines 8 à 52 pour les sujets du groupe de traitement par OPZELURA qui ont poursuivi l'étude et appliqué OPZELURA de façon intermittente, selon les besoins. Chez les sujets qui sont passés de l'excipient à OPZELURA, la proportion de sujets dont l'IGA était de 0 (pas d'atteinte) ou de 1 (atteinte à peine perceptible) a augmenté à la semaine 12 (4 semaines après le passage à OPZELURA) et s'est maintenue jusqu'à la fin de la période d'innocuité à long terme de 44 semaines avec un traitement intermittent, selon les besoins, par OPZELURA.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Le ruxolitinib a fait l'objet d'études d'innocuité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction et de cancérogénicité après administration orale. Des études supplémentaires ont été menées après administration cutanée chez le cochon nain et la souris. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ruxolitinib dans les études de doses répétées par voie orale comprennent la moelle osseuse, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Des infections généralement associées à l'immunosuppression ont été observées chez les chiens. Les expositions (ASC) à des niveaux non nocifs dans les études de toxicité chronique correspondaient à environ 1 fois chez les rats mâles, 30 fois chez les rats femelles et 3 fois chez les chiens par rapport aux expositions cliniques systémiques chez des sujets atteints de dermatite atopique ayant reçu deux fois par jour la DMRH (DMRH; l'exposition systémique clinique d'une crème de ruxolitinib à 1,5 % appliquée deux fois par jour sur 25 à 40 % de la surface corporelle affectée chez des sujets atteints de dermatite atopique a été utilisée dans les calculs de la marge d'exposition).

Une étude à doses répétées de 3 mois par voie cutanée a révélé une diminution du nombre de lymphocytes chez la souris. Les marges chez les souris (basées sur l'exposition systémique clinique à la DMRH deux fois par jour) à des niveaux non indésirables étaient de 8,5 chez les mâles et de 22 chez les femelles. Une diminution non nocive des lymphocytes périphériques a également été observée chez des cochons nains lors d'une étude de toxicité cutanée d'une durée de 9 mois. Les marges (basées sur l'exposition systémique clinique à la DMRH deux fois par jour) à des niveaux non défavorables chez les cochons nains étaient de 0,2 fois chez les mâles et de 0,3 fois chez les femelles. Cet effet n'a pas été observé dans une étude de toxicité cutanée de 3 mois chez le cochon nain. Aucun signe de toxicité systémique n'a été observé chez le cochon nain de Gottingen après l'administration topique d'une crème de ruxolitinib à 1,5 % deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 9 mois.

Génotoxicité : Le ruxolitinib ne s'est pas révélé mutagène dans un test de mutagénicité bactérienne (test d'Ames) ni clastogène dans un test d'aberration chromosomique in vitro (lymphocytes humains cultivés du sang périphérique) ou dans un test du micronoyau in vivo de la moelle osseuse de rat.

Carcinogénicité : Le ruxolitinib ne s'est pas révélé cancérigène lorsqu'il a été administré par voie orale dans le modèle de souris transgénique Tg.rasH2 pendant 6 mois ou dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat, ou lorsqu'il a été administré par voie topique à des souris pendant deux ans.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'administration orale de ruxolitinib n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou la fonction de reproduction des rats mâles ou femelles. Cependant, chez les rats femelles, une augmentation de la perte post-implantation a été observée à des expositions supérieures à 3,5 fois l'exposition systémique clinique à la DMRH.

L'administration orale de ruxolitinib à des lapines gravides a entraîné une diminution du poids des fœtus et une augmentation des résorptions tardives à une exposition maternelle environ 0,7 fois supérieure à la DMRH. L'administration orale de ruxolitinib à des rates gravides a entraîné une diminution du poids des fœtus à une exposition maternelle environ 22 fois supérieure à la DMRH.

L'administration de ruxolitinib à des rats femelles pendant la gestation et l'allaitement n'a pas eu d'effets néfastes sur le développement postnatal à des expositions maternelles allant jusqu'à 3,1 fois l'exposition clinique à la DMRH.

Toxicité juvénile : L'administration orale de ruxolitinib chez de jeunes rats a entraîné des effets sur la croissance et les mesures osseuses. Les mâles ont été plus sévèrement touchés que les femelles dans tous les groupes d'âge, et les effets ont été généralement plus sévères lorsque l'administration a commencé plus tôt dans la période postnatale. Lorsque l'administration a débuté au 7e jour postnatal (comparable au nouveau-né humain), la dose sans effet nocif observable (DSNEO) était environ 3 fois supérieure à l'exposition systémique clinique à la DMRH. Lorsque l'administration a débuté au 21e jour du post-partum (équivalent à un humain de 2 ans), la DSNEO était environ 4,5 fois supérieure à la DMRH.

Toxicologie particulière : L'administration topique de ruxolitinib jusqu'à 10 % (p/p) une fois par jour pendant 3 jours n'a pas induit de sensibilisation de contact chez les souris et l'irritation cutanée était minime à négligeable chez les lapins lors de l'administration topique d'une dose allant jusqu'à 1,5 % pendant 24 heures. Le ruxolitinib n'a pas montré de phototoxicité aiguë ni de potentiel photoallergique jusqu'à des concentrations de 1,5 % par voie topique chez des cobayes albinos glabres mâles.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OPZELURA®**

Crème de ruxolitinib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **OPZELURA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **OPZELURA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Infections graves

- Des infections graves ont été rapportées chez des patients traités par d'autres médicaments appartenant à la même classe qu'OPZELURA, appelés inhibiteurs de JAK, mais pris par voie orale, dont le ruxolitinib oral. Le ruxolitinib est l'ingrédient médicinal d'OPZELURA. Certains cas rapportés chez des patients traités par ces médicaments oraux mettaient la vie en danger ou ont entraîné la mort. Parmi les infections signalées figurent la tuberculose, le zona, un type d'infection virale appelé virus JC, l'hépatite B et la pneumonie.
- Votre professionnel de la santé doit évaluer et surveiller attentivement le risque de développer des infections graves pendant la prise d'OPZELURA.

Lymphomes et autres cancers

Des cas de lymphome (cancer du système lymphatique) et d'autres cancers ont été rapportés avec un médicament appartenant à la même classe de médicaments qu'OPZELURA, appelés inhibiteurs de JAK, mais pris par voie orale. Cet autre médicament est utilisé pour traiter un type d'arthrite (douleur, gonflement et raideur des articulations) pour lequel OPZELURA n'est pas utilisé. Votre professionnel de la santé doit vérifier si vous présentez des facteurs de risque de cancer avant et pendant le traitement par OPZELURA. Prévenez votre professionnel de la santé si :

- vous fumez ou avez déjà fumé, ou
- vous avez déjà eu d'autres cancers.

Caillots sanguins

Des caillots sanguins ont été signalés chez des patients prenant OPZELURA. Des caillots sanguins dans les veines des jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire) ou les artères (thrombose artérielle) ont été signalés plus souvent avec un médicament appartenant à la même classe de médicaments qu'OPZELURA, appelés inhibiteurs de JAK, mais pris par voie orale. Cet autre médicament est utilisé pour traiter un type d'arthrite (douleur, gonflement et raideur des articulations) pour lequel OPZELURA n'est pas utilisé.

- Informez votre professionnel de la santé si vous êtes à risque de formation de caillots sanguins ou si vous avez déjà eu des caillots sanguins.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des signes et des symptômes de caillots sanguins pendant que vous prenez OPZELURA, notamment :
 - gonflement, douleur ou sensibilité dans une ou les deux jambes,

- douleur soudaine dans la poitrine ou le haut du dos,
- essoufflement ou difficulté à respirer.

Problèmes cardiaques

Des problèmes majeurs au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins ont été rapportés avec un médicament appartenant à la même classe de médicaments qu'OPZELURA, appelés inhibiteurs de JAK, mais pris par voie orale. Cet autre médicament est utilisé pour traiter un type d'arthrite (douleur, gonflement et raideur des articulations) pour lequel OPZELURA n'est pas utilisé. Votre professionnel de la santé doit vérifier si vous présentez un risque plus élevé de problèmes cardiaques et vasculaires, y compris d'insuffisance cardiaque, de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, avant et pendant le traitement par OPZELURA. Prévenez votre professionnel de la santé si :

- vous fumez ou avez déjà fumé, ou
- vous avez des problèmes cardiaques.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des signes et des symptômes de problèmes cardiaques graves (comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral) pendant que vous prenez OPZELURA, notamment :

- Crise cardiaque : pression ou douleur dans la poitrine, la mâchoire, le cou, le bras gauche, le dos ou l'estomac, essoufflement, étourdissements ou vertiges, transpiration, battements cardiaques irréguliers.
- Accident vasculaire cérébral : engourdissement ou faiblesse soudaine d'un bras, d'une jambe ou du visage, en particulier d'un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination; étourdissement soudain ou mal de tête soudain et sévère sans cause connue.

À quoi sert OPZELURA :

OPZELURA est utilisé sur la peau (topique) pour traiter :

- les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une affection cutanée connue sous le nom de vitiligo non segmentaire, qui entraîne une perte de pigment de la peau.
- les patients âgés de 2 ans et plus souffrant de dermatite atopique légère à modérée, également connue sous le nom d'eczéma. Il est utilisé lorsque le traitement par d'autres médicaments topiques sur ordonnance n'a pas été efficace ou n'a pas été bien toléré, ou lorsque ces médicaments ne devraient pas être utilisés.

Comment fonctionne OPZELURA :

Vitiligo non segmentaire

Le vitiligo est une maladie auto-immune qui provoque des taches blanches ou roses (dépigmentées) sur la peau. OPZELURA réduit l'attaque de l'organisme contre les cellules productrices de pigments. Cela permet à la peau de restaurer les pigments et de retrouver sa couleur normale.

Eczéma (dermatite atopique)

L'inflammation est à l'origine des signes et symptômes de l'eczéma. OPZELURA agit en bloquant de nombreuses molécules, appelées cytokines, qui aggravent l'inflammation et les démangeaisons. Cependant, le mécanisme d'action d'OPZELURA qui atténue les signes et les symptômes de l'eczéma n'est pas connu précisément.

Les ingrédients d'OPZELURA sont :

Ingrédient médicinal : Ruxolitinib (sous forme de phosphate de ruxolitinib)

Ingrédients non médicinaux : alcool cétylique, alcool stéarylique, diméthicone 350, eau purifiée, EDTA de disodium, gomme de xanthane, huile minérale légère, méthylparabène, phénoxyéthanol, pétrolatum blanc, polyéthylène glycol 200, polysorbate 20, propylène glycol, propylparabène et stéarate de glycéryle autoémulsifiant, triglycérides à chaîne moyenne.

OPZELURA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Crème, 1,5 %.

N'utilisez pas OPZELURA dans les cas suivants :

- vous ou votre enfant êtes allergiques au ruxolitinib ou à l'un des autres ingrédients d'OPZELURA.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OPZELURA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des problèmes graves de rein;
- vous êtes enceinte ou projetez de le devenir. On ignore si OPZELURA peut nuire à l'enfant à naître. Si vous pouvez concevoir un enfant, utilisez une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant que vous prenez OPZELURA et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt du traitement;
- vous allaitez ou prévoyez de le faire. On ne sait pas si OPZELURA passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par OPZELURA et pendant les 4 semaines qui suivent la dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous utilisez OPZELURA.

Autres mises en garde :

Cancer de la peau non mélanique

Des cancers de la peau non mélanique ont été rapportés chez des patients traités avec des médicaments topiques (pour la peau) à base de ruxolitinib. Votre professionnel de la santé pourrait vouloir examiner votre peau avant le début de votre traitement par OPZELURA.

Faible numération des cellules sanguines

Une faible numération des cellules sanguines, y compris une thrombocytopénie (faible taux de plaquettes), une anémie (faible taux d'hémoglobine) et une faible numération des globules blancs (neutropénie), a été signalée chez des patients qui prenaient OPZELURA. Informez votre professionnel de la santé si vous avez déjà eu l'un de ces problèmes avant de commencer à prendre OPZELURA. Votre médecin peut demander des analyses sanguines pendant le traitement par OPZELURA et peut interrompre votre traitement en fonction des résultats.

Infections

OPZELURA ne doit pas être utilisé si vous souffrez d'une infection active ou grave. Avant de prendre OPZELURA, informez votre professionnel de la santé si :

- vous souffrez d'une infection chronique ou d'une infection qui revient constamment,
- vous avez des antécédents d'infections graves,

- vous avez la tuberculose, l'avez eue dans le passé ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose,
- vous avez vécu ou voyagé dans des régions où vous êtes plus susceptible de contracter la tuberculose ou si vous souffrez d'affections sous-jacentes qui vous rendent plus susceptible de contracter la tuberculose,
- vous souffrez d'hépatite C ou B.

Votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter les signes et les symptômes d'une infection pendant et après le traitement par OPZELURA. Vous arrêterez votre traitement si vous contractez une infection grave. Ne poursuivez pas votre traitement tant que l'infection n'est pas maîtrisée.

Des cas de zona ont été rapportés chez des patients prenant OPZELURA et d'autres médicaments appartenant à la même classe de médicaments qu'OPZELURA, appelés inhibiteurs de JAK, mais pris par voie orale. Si vous développez un zona pendant que vous prenez OPZELURA, votre professionnel de la santé peut interrompre votre traitement jusqu'à la disparition du zona.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comment utiliser OPZELURA :

- OPZELURA est appliqué deux fois par jour. Utilisez OPZELURA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Ne l'utilisez pas dans les yeux, la bouche ou le vagin. Les médicaments topiques ne doivent être utilisés que sur la peau.
- N'utilisez pas OPZELURA en même temps que d'autres médicaments connus sous le nom d'« inhibiteurs de JAK » ou des médicaments pour votre système immunitaire. Si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre professionnel de la santé.
- N'appliquez pas OPZELURA sur les lèvres pour éviter de l'avaler par accident.
- Lavez-vous les mains après avoir appliqué OPZELURA, sauf si vous traitez vos mains. Si vous appliquez la crème sur une personne dont vous vous occupez, lavez-vous les mains après l'application d'OPZELURA.

Vitiligo non segmentaire

- N'utilisez pas plus d'un tube de 60 grammes par semaine ou d'un tube de 100 grammes par 2 semaines.
- Si vous utilisez OPZELURA pour traiter un vitiligo non segmentaire, la crème ne doit pas être utilisée sur plus de 10 % de la surface de votre corps à chaque application. 10 % de la surface de votre corps correspond à environ 10 fois la taille de votre main (y compris la paume et les doigts).
- Évitez d'appliquer OPZELURA sur vos lèvres pour ne pas l'avaler.
- Si vous utilisez OPZELURA pour traiter un vitiligo non segmentaire, informez votre professionnel de la santé si votre peau traitée ne s'améliore pas dans les 24 semaines suivant le traitement.

Eczéma (dermatite atopique)

- *Patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus* : n'utilisez pas plus d'un tube de 60 grammes par semaine ou d'un tube de 100 grammes par 2 semaines.
- *Patients pédiatriques âgés de 2 à 11 ans* : n'utilisez pas plus d'un tube de 60 grammes par 2 semaines ou d'un tube de 100 grammes par 4 semaines.

- Si vous utilisez OPZELURA pour traiter l'eczéma, la crème ne doit pas être utilisée sur plus de 20 % de la surface de votre corps à chaque application. 20 % de la surface de votre corps correspond à environ 20 fois la taille de votre main (y compris la paume et les doigts).
- Évitez d'appliquer OPZELURA sur vos lèvres pour ne pas l'avaler.
- Si vous utilisez OPZELURA pour traiter l'eczéma, informez votre professionnel de la santé si votre peau traitée ne s'améliore pas dans les 8 semaines suivant le traitement.

Dose habituelle :

- Appliquez une fine couche d'OPZELURA deux fois par jour, en respectant un intervalle d'au moins 8 heures entre les deux applications.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera comment utiliser OPZELURA en fonction de votre état de santé ou de celui de votre enfant et de la réaction au médicament.

Surdose :

Si vous avez appliqué trop d'OPZELURA, essayez le surplus de crème.

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez ingéré OPZELURA ou en avez appliqué une trop grande quantité sur la peau, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez d'utiliser OPZELURA conformément aux instructions, sautez l'application manquée et continuez avec l'application suivante prévue.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'OPZELURA :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez OPZELURA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- rhume
- céphalées
- grippe
- fièvre

Vous pourriez ressentir les effets secondaires suivants à l'endroit où vous avez appliqué OPZELURA :

- acné
- douleur, comme une sensation de brûlure ou de piqure
- démangeaisons
- rougeur
- éruption cutanée
- exfoliation (élimination des peaux mortes)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence /effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Infection des voies urinaires : mictions fréquentes, mictions douloureuses, sang dans les urines.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez OPZELURA à la température ambiante (15 à 25 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OPZELURA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), et sur le site Web du fabricant (www.incytebiosciences.ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-309-2759.

Le présent feuillet été rédigé par Incyte Corporation.

Wilmington, Delaware 19803 États-Unis

Importé et distribué par :

Innomar Strategies Inc., Oakville, ON, L6L 0C4

Date d'approbation : 2025-10-09