

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opzelura 15 mg/g, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de crème contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipients à effet notoire

Propylène glycol (E1520), 150 mg/g de crème

Alcool cétylique, 30 mg/g de crème

Alcool stéarylique, 17,5 mg/g de crème

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 1 mg/g de crème

Parahydroxybenzoate de propyle, 0,5 mg/g de crème

Butylhydroxytoluène (antioxydant dans de la paraffine molle blanche) (E321)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

Crème blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Opzelura est indiqué dans le traitement du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Opzelura doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement du vitiligo non-segmentaire.

Posologie

Adultes

La dose recommandée est une fine couche de crème appliquée deux fois par jour sur les zones dépigmentées de la peau, sur un maximum de 10 % de la surface corporelle avec un intervalle minimum de 8 heures entre deux applications de ruxolitinib crème. 10 % de la surface corporelle représentent une surface correspondant à 10 fois la paume d'une main avec les 5 doigts.

Il convient de ne pas utiliser plus de deux tubes de 100 grammes par mois.

L'obtention d'une repigmentation satisfaisante peut nécessiter un traitement de plus de 24 semaines. Si les zones traitées présentent moins de 25 % de repigmentation à 52 semaines de traitement, l'interruption du traitement devrait être envisagée.

Il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement progressivement.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune étude avec ruxolitinib crème n'a été menée auprès de patients insuffisants hépatiques. Néanmoins, compte tenu de l'exposition systémique limitée, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale

Aucune étude avec ruxolitinib crème n'a été menée auprès de patients insuffisants rénaux. Néanmoins, compte tenu de l'exposition systémique limitée, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Par mesure de précaution, ruxolitinib crème ne doit pas être utilisée par des patients atteints d'une insuffisance rénale terminale, en raison du manque de données de sécurité.

Personnes âgées

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus ont été inclus dans les études cliniques avec Opzelura dans le vitiligo afin de déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes (voir rubrique 5.1). Aucune adaptation de dose n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique

Chez les adolescents (12-17 ans), la posologie est la même que chez l'adulte.

La sécurité et l'efficacité de ruxolitinib crème chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La crème est réservée à une administration par voie cutanée.

Il est préférable de ne pas laver la peau traitée pendant au moins 2 heures après l'application de ruxolitinib crème.

La crème ne doit pas être appliquée sur les lèvres pour éviter tout risque d'ingestion.

Les patients doivent se laver les mains après avoir appliqué la crème, sauf si leurs mains font l'objet du traitement. Si une autre personne applique la crème au patient, elle doit se laver les mains après l'application.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La crème n'est pas destinée à une administration par voie ophtalmique, orale ou intravaginale (voir rubrique 4.2). En cas d'exposition accidentelle sur les yeux ou les muqueuses, la crème doit être soigneusement essuyée et/ou rincée avec de l'eau.

Sécurité à long terme

Le profil de sécurité de l'utilisation au long cours de ruxolitinib crème pour le vitiligo n'est pas connu. Ruxolitinib crème doit être utilisé sur une surface de peau la moins étendue possible et les recommandations posologiques (rubrique 4.2) ne doivent pas être dépassées.

Cancer de la peau non-mélanome

Des cas de cancer cutané non-mélanome (CCNM), essentiellement des carcinomes basocellulaires, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib en application topique. La plupart de ces patients présentaient des facteurs de risque, tels que des antécédents de photothérapie ou de CCNM. Aucun lien de causalité avec le ruxolitinib n'a été établi. Un examen régulier de la peau est recommandé chez tous les patients, particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque de cancer cutané.

Excipients à effet notoire

Propylène glycol

Ce médicament contient 150 mg de propylène glycol (E1520) pour un gramme de crème, ce qui peut provoquer des irritations cutanées.

Alcool cétylique et alcool stéarylique

Ce médicament contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique susceptibles de provoquer des réactions cutanées locales (par ex. dermatite de contact).

Parahydroxybenzoates

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle susceptibles de provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Butylhydroxytoluène

Ce médicament contient du butylhydroxytoluène (E321) susceptible de provoquer des réactions cutanées locales (par ex. dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le ruxolitinib administré par voie topique.

Le potentiel d'interactions avec le ruxolitinib est jugé faible en raison de l'exposition systémique limitée après l'administration par voie topique.

Sur la base de données *in vitro*, le ruxolitinib est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Le potentiel d'interaction a été évalué pour le ruxolitinib par voie orale, dans le cadre d'études de pharmacologie clinique dédiées qui impliquaient l'administration d'inhibiteurs du CYP3A4 puissants ou modérés, ou d'un puissant inducteur du CYP3A4. L'ASC plasmatique est presque doublée avec la co-administration d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, tandis que seule une légère augmentation est observée en cas de co-administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4.

L'utilisation de ruxolitinib crème en association avec d'autres médicaments topiques destinés au traitement du vitiligo n'a pas été évaluée et leur application concomitante sur les mêmes zones cutanées n'est pas recommandée.

Les autres médicaments topiques utilisés pour le traitement d'autres affections sur les mêmes zones cutanées doivent être appliqués au moins 2 heures après l'application de ruxolitinib crème. Cela s'applique également à l'utilisation d'écran solaire ou d'émollients.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de ruxolitinib chez la femme enceinte. Les données portant sur l'absorption systémique du ruxolitinib par voie topique pendant la grossesse sont insuffisantes. Certains facteurs individuels (par ex. barrière cutanée endommagée, utilisation excessive) pourraient contribuer à une exposition systémique augmentée. Les études chez l'animal ont mis en évidence que le ruxolitinib est embryotoxique et fœtotoxique après une administration par voie orale. Aucune tératogénicité n'a été observée chez les rats ou les lapins (voir rubrique 5.3). Opzelura est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur la présence de ruxolitinib dans le lait maternel, sur les effets chez l'enfant allaité ou sur les effets sur la production de lait après l'application topique d'Opzelura. Après une administration par voie orale de ruxolitinib à des rates allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites étaient présents dans le lait à une concentration 13 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Dans les études réalisées sur des rats juvéniles, l'administration par voie orale de ruxolitinib a entraîné des effets sur la croissance et les mesures osseuses (voir rubrique 5.3). Opzelura est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3) et le traitement doit être interrompu environ 4 semaines avant le début de l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données portant sur l'effet du ruxolitinib sur la fertilité humaine. Dans les études chez l'animal, aucun effet sur la fertilité n'a été observé avec le ruxolitinib par voie orale.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ruxolitinib crème n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent est l'acné au site d'application (5,8 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, avec le plus fréquent en première position, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Acné au site d'application

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage après une administration cutanée est peu probable. Si la quantité de crème appliquée est excessive, l'excès peut être essuyé.

En cas d'exposition ophtalmique, buccale ou intravaginale accidentelle, la crème doit être soigneusement essuyée et/ou rincée à l'eau (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, agents de la dermatite sauf corticoïdes, Code ATC : D11AH09

Mécanisme d'action

Le ruxolitinib est un inhibiteur de Janus Kinases (JAK) avec une sélectivité pour les isoformes JAK1 et JAK2. La signalisation JAK intracellulaire implique le recrutement de protéines STAT (transducteurs de signal et activateurs de transcription) au niveau des récepteurs de cytokines, et la modulation subséquente de l'expression génique. Les lymphocytes T cytotoxiques auto-immuns producteurs d'IFN γ seraient directement responsables de la destruction des mélanocytes dans le vitiligo humain. Le recrutement des lymphocytes cytotoxiques au niveau de la peau lésée est induit par des chimiokines dépendant de l'IFN γ , telles que CXCL10. La signalisation en aval de l'IFN γ est dépendante de JAK1/2 et le traitement par ruxolitinib réduit les niveaux de CXCL10 chez les patients atteints d'un vitiligo.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études de conception identique, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre véhicule (TRuE-V1 et TRuE-V2) ont inclus un total de 674 patients atteints de vitiligo impliquant le visage pour une surface atteinte (faciale et non faciale) n'excédant pas 10 % de la surface corporelle. L'étendue dépigmentée était comprise entre 3,2 % et 10,1 % de la surface corporelle à l'initiation. Les patients étaient âgés de 12 ans et plus (10,7 % des patients étaient âgés de 12 à 17 ans et 6,7 % étaient âgés de 65 ans ou plus). Les femmes représentaient 53,1 % des patients, 81,9 % des patients étaient Blancs, 4,7 % étaient Noirs et 4,2 % étaient d'origine asiatique. La majorité des patients avaient des peaux de phototype III, IV, V ou VI (67,5 %) selon la classification de Fitzpatrick.

Dans les deux études, les patients, avec une surface atteinte n'excédant pas 10 %, ont été randomisés 2:1 pour recevoir le traitement par ruxolitinib crème ou le véhicule, à raison de deux fois par jour pendant 24 semaines. Cette première phase est suivie d'une phase de traitement pendant 28 semaines supplémentaires, avec ruxolitinib crème à raison de deux fois par jour chez tous les patients. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant une repigmentation de 75 % évaluée par le Vitiligo Area Scoring Index facial (F-VASI75) en semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires clés incluaient les proportions de patients obtenant une repigmentation de 90 % (F-VASI90), une amélioration de 50 % du score Vitiligo Area Scoring Index corporel total (T-VASI50) et un score de 4 ou 5 sur la Vitiligo Noticeability Scale (VNS) (vitiligo « beaucoup moins visible » ou « plus du tout visible »).

La repigmentation des lésions de vitiligo traitées et la supériorité du ruxolitinib crème par rapport au véhicule ont été observées dans les deux études, comme indiquent les différences statistiquement significatives des taux de réponse pour F-VASI75/90, T-VASI50, et le score VNS de 4 ou 5 en semaine 24 (Tableau 2).

La différence d'effet thérapeutique par rapport au véhicule apparaît numériquement dès la semaine 12. Une repigmentation continue, évaluée par les scores VASI et VNS, a été observée jusqu'en

semaine 52 pour les patients ayant continuellement appliqué ruxolitinib crème deux fois par jour depuis le début de l'étude. La proportion de patients ayant obtenu un score F-VASI75 sur la période de traitement de 52 semaines dans les données poolées provenant des études TRuE-V1 et TRuE-V2 est présentée dans la Figure 1.

Des réponses thérapeutiques similaires sont observées en semaine 52 chez ceux qui sont passés du véhicule au ruxolitinib (Figure 1).

Tableau 2 : Pourcentage de patients atteints de vitiligo ayant rempli les critères d'évaluation principal et secondaires clés à 24 semaines (intention de traiter)^a

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

^a Les critères d'évaluation primaire et secondaires clés ont été corrigés selon la méthode d'imputation multiple.

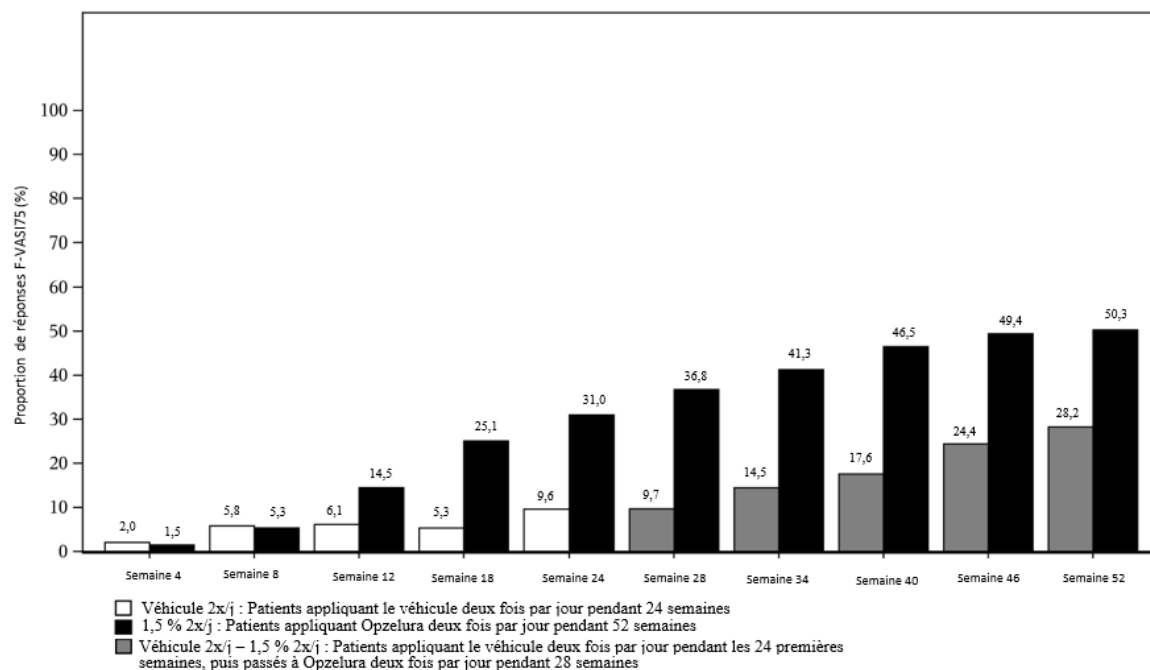
^b p-value < 0,0001

^c p-value < 0,001

^d p-value < 0,005

^e p-value < 0,01

Figure 1 : Proportion de patients obtenant un score F-VASI75 au cours de la période de traitement de 52 semaines (intention de traiter) – données poolées des études TRuE-V1 et TRuE-V2



En semaine 52, le taux de réponse observé pour les scores F-VASI90, T-VASI50 et VNS était de 30,3 %, 51,1 %, et 36,3 % respectivement pour la population poolée en ITT.

Population pédiatrique

Un total de 72 adolescents (12-18 ans ; n = 55 ruxolitinib crème, n = 17 véhicule) a été inclus dans les études pivots. Les adolescents traités par ruxolitinib ont présenté des taux de réponse équivalents aux adultes âgés de 18-65 ans pour les critères d'évaluation principal et secondaires clés à 24 semaines. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Opzelura dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du vitiligo (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de ruxolitinib crème a été évaluée chez 429 sujets atteints de vitiligo âgés de 12 ans et plus (12,6 % étaient âgés de 12-17 ans), avec une atteinte moyenne \pm ET de la surface corporelle de $7,31 \pm 2,02$ % (plage de 3,2 % à 10,0 %). Les sujets ont appliqué environ $1,58 \text{ mg/cm}^2$ de ruxolitinib crème (l'intervalle de dose était d'environ 0,18 gramme à 8,4 grammes de ruxolitinib crème par application) sur les mêmes zones cutanées deux fois par jour pendant 24 semaines.

Les concentrations plasmatiques minimales moyennes \pm ET à l'état d'équilibre étaient de $56,9 \pm 62,6$ nM avec une projection de l' $ASC_{0-12 \text{ h}}$ à $683 \pm 751 \text{ h} \cdot \text{nM}$, ce qui correspond à approximativement 25 % de l' $ASC_{0-12 \text{ h}}$ moyenne à l'état d'équilibre ($2716 \text{ h} \cdot \text{nM}$) après l'administration par voie orale de 15 mg deux fois par jour chez des participants en bonne santé. La biodisponibilité topique moyenne (moyenne géométrique) pour ruxolitinib crème chez les participants atteints de vitiligo dans les données poolées des deux études de Phase 3 était de 9,72 % (5,78 %).

Distribution

Sur la base d'une étude *in vitro*, le ruxolitinib est lié à 97 % aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine.

Biotransformation

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

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du ruxolitinib administré par voie orale est d'environ 3 heures. La demi-vie terminale apparente moyenne du ruxolitinib après l'application topique d'Opzelura a été estimée chez 9 patients adultes et adolescents avec une dermatite atopique présentant une atteinte ≥ 25 % de la surface corporelle. Elle est d'environ 116 heures, ce qui reflète la lenteur d'absorption du médicament plutôt que sa vitesse d'élimination.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'ASC estimée, ajustée selon l'activité pharmacologique du ruxolitinib et de ses métabolites, augmente approximativement d'un facteur deux en cas d'insuffisance rénale terminale (IRT). Par mesure de précaution, compte tenu des données de sécurité insuffisantes en la matière, Opzelura ne doit pas être utilisé par les patients en IRT.

Insuffisance hépatique

Si l'ASC était augmentée après l'administration par voie orale du ruxolitinib aux patients insuffisants hépatiques, il n'y avait pas de lien de causalité clair entre la sévérité de l'insuffisance hépatique et l'augmentation de l'ASC. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients en insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le ruxolitinib a été évalué dans des études de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de toxicité de la reproduction, et de carcinogénicité après administration par voie orale. D'autres études complémentaires ont été menées après administration dermique sur des minipores et des souris. Les organes cibles associés à l'activité pharmacologique du ruxolitinib dans les études de toxicité à doses répétées par voie orale incluent la moelle osseuse, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Des infections généralement associées à une immunosuppression ont été observées chez le chien. Les marges (basées sur l'ASC non liée) à des niveaux non nocifs dans les études de toxicité chronique étaient environ 6 à 200 fois supérieures chez les rats mâles et femelles, et 10 fois supérieures chez les chiens, par rapport à l'exposition systémique observée chez les patients atteints de vitiligo ayant appliqué 1,5 % de ruxolitinib crème deux fois par jour. Des diminutions délétères de la pression artérielle accompagnées d'augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées dans une étude de télémétrie chez le chien, et une diminution délétère du volume par minute a été constatée dans une étude de la fonction respiratoire chez le rat. Les marges (basées sur la C_{\max} du médicament non lié) à des niveaux non nocifs dans les études sur les chiens et les rats étaient respectivement environ 300 fois et 100 fois supérieures, à l'exposition systémique observée chez les patients atteints de vitiligo ayant appliqué 1,5 % de ruxolitinib crème deux fois par jour. Aucun effet indésirable n'a été observé dans l'évaluation des effets neuropharmacologiques du ruxolitinib chez le rat.

Une étude à doses répétées de 3 mois par voie dermique a révélé une diminution de la numération lymphocytaire chez la souris. Les marges (basées sur l'ASC non liée) à des niveaux non nocifs étaient environ 10 fois supérieures chez les souris mâles et 24 fois supérieures chez les souris femelles, par rapport à l'exposition systémique observée chez les patients atteints de vitiligo ayant appliqué 1,5 % de ruxolitinib crème deux fois par jour. Une diminution non nocive de la numération lymphocytaire périphérique a également été observée chez les miniporcs dans une étude de toxicité de 9 mois par voie dermique. Les marges (basées sur l'ASC non liée) à des niveaux non nocifs chez les miniporcs étaient environ 3 fois supérieures à l'exposition systémique observée chez les patients atteints de vitiligo ayant appliqué 1,5 % de ruxolitinib crème deux fois par jour. Cet effet n'a pas été observé dans une étude de toxicité dermique d'une durée de 3 mois chez des miniporcs. Aucun signe de toxicité systémique n'a été observé chez les miniporcs de Gottingen après l'administration topique de 1,5 % de ruxolitinib crème deux fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 9 mois.

Dans les études réalisées sur des rats juvéniles, l'administration par voie orale du ruxolitinib a entraîné des effets sur la croissance et sur les mesures osseuses. Une diminution de la croissance osseuse a été observée à des doses ≥ 5 mg/kg/jour lorsque le traitement était instauré au 7^{ème} jour après la naissance (comparable à celui du nouveau-né humain) et à des doses ≥ 15 mg/kg/jour lorsque le traitement était instauré au 14^{ème} ou au 21^{ème} jour après la naissance (comparable à celui de l'enfant humain en bas-âge, de 1 à 3 ans). Des fractures et un sacrifice précoce chez le rat ont été observés à des doses ≥ 30 mg/kg/jour lorsque le traitement était instauré au 7^{ème} jour après la naissance. D'après l'ASC non liée, l'exposition à la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) chez les rats juvéniles traités dès le 7^{ème} jour après la naissance était environ 20 fois supérieure à celle des patients adultes atteints de vitiligo, tandis qu'une croissance osseuse diminuée et des fractures survenaient respectivement à des expositions 22 à 150 fois supérieures à celle des patients adultes atteints de vitiligo. Les effets étaient généralement plus graves chez les mâles et lorsque l'administration avait débuté plus tôt dans la période post-natale. Hormis le développement osseux, les effets du ruxolitinib chez les rats juvéniles étaient similaires à ceux observés chez les rats adultes. Les rats juvéniles sont plus sensibles que les rats adultes à la toxicité du ruxolitinib.

Dans les études sur le développement embryo-fœtal, l'administration par voie orale de ruxolitinib à des rats et des lapins pendant la gestation a entraîné une diminution du poids du fœtus et une augmentation des pertes post-implantation aux doses associées à une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et le lapin. Les marges (basées sur l'ASC non liée) à des niveaux non nocifs de toxicité sur le développement étaient environ 25 fois supérieures chez les rats, par rapport à l'exposition systémique observée chez les patients atteints de vitiligo ayant appliqué 1,5 % de ruxolitinib crème deux fois par jour. Aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles n'a été mis en évidence avec le ruxolitinib par voie orale. Dans une étude du développement pré- et post-natal, un léger allongement de la période de gestation, une réduction du nombre de sites d'implantation et une réduction du nombre de petits mis bas ont été observés. Chez les petits, un poids corporel initial moyen plus faible et une courte période de diminution du gain pondéral moyen ont été observés. Chez les rates allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait à une concentration 13 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Le ruxolitinib n'a pas été mutagène ou clastogène. Le ruxolitinib n'a pas montré de potentiel carcinogène après administration par voie topique chez les souris et après administration par voie orale chez les rats Sprague-Dawley et les souris transgéniques Tg.rasH2.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (antioxydant dans de la paraffine molle blanche) (E321)
Alcool cétylique
Diméthicone (E900)
EDTA calcio-disodique (E385)
Stéarate de glycérol auto-émulsifiant

Macrogol
Triglycérides à chaîne moyenne
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Paraffine (E905), Liquide légère
Paraffine (E905), molle blanche
Phénoxyéthanol
Polysorbate 20 (E432)
Propylène glycol (E1520)
Parahydroxybenzoate de propyle
Eau purifiée
Alcool stéarylique
Gomme xanthane (E415)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

21 mois

Après première ouverture : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium avec revêtement interne laqué et capuchon en polypropylène.

Tube de 100 g. Un tube par boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1726/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Opzelura 15 mg/g, crème
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de crème contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Butylhydroxytoluène (E321), alcool cétylique, diméthicone (E900), EDTA calcio-disodique (E385), stéarate de glycérol, paraffine (E905), macrogol, triglycérides à chaîne moyenne, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), phénoxyéthanol, polysorbate 20 (E432), propylène glycol (E1520), parahydroxybenzoate de propyle, eau purifiée, alcool stéarylique et gomme xanthane (E415).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Crème

1 tube (100 g)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Opzelura

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**TUBE (tube imprimé ou étiquette) (100 g)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Opzelura 15 mg/g, crème
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de crème contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

E321, alcool cétilyque, E900, E385, stéarate de glycérol, E905, macrogol, triglycérides à chaîne moyenne, E218, phénoxyéthanol, E432, E1520, parahydroxybenzoate de propyle, eau purifiée, alcool stéarylique et E415.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Crème

100 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V. (sous forme de logo Incyte)

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Opzelura 15 mg/g, crème ruxolitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Opzelura et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Opzelura
3. Comment utiliser Opzelura
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Opzelura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Opzelura et dans quels cas est-il utilisé

Opzelura contient la substance active ruxolitinib. Il appartient à un groupe de médicaments appelé inhibiteurs de Janus kinase.

Opzelura est utilisé sur la peau pour traiter le vitiligo avec atteinte faciale chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. Le vitiligo est une maladie auto-immune où le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules qui fabriquent la mélanine, le pigment de la peau. Cela engendre une perte de mélanine et par conséquent, des plaques de peau rose pâle à blanche. Dans le vitiligo, le ruxolitinib réduit l'activité du système immunitaire contre les cellules fabriquant la mélanine, laissant ainsi la peau produire des pigments et retrouver sa couleur normale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Opzelura

N'utilisez jamais Opzelura

- si vous êtes allergique au ruxolitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Opzelura.

Opzelura n'est pas destiné à une utilisation sur les lèvres, dans les yeux, la bouche ou le vagin. En cas de contact accidentel de la crème avec ces zones, essuyez et/ou rincez soigneusement la crème avec de l'eau.

Enfants de moins de 12 ans

Ne donnez pas Opzelura à des enfants de moins de 12 ans car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Opzelura

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'utilisation simultanée d'Opzelura et d'autres médicaments sur la peau atteinte n'est pas recommandée car elle n'a pas été étudiée.

Après l'application d'Opzelura, attendez au moins 2 heures avant d'appliquer d'autres médicaments, un écran solaire ou des crèmes/huiles pour le corps sur la même zone.

Grossesse et allaitement

Opzelura ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent car il n'a pas été étudié dans ces circonstances. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par Opzelura et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement.

On ne sait pas si le ruxolitinib passe dans le lait maternel après une application sur la peau. Les effets de ce médicament sur les nourrissons allaités ne sont pas connus ; par conséquent, Opzelura ne doit pas être utilisé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous pouvez commencer l'allaitement environ quatre semaines après la dernière application d'Opzelura.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Opzelura ait une influence sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Opzelura contient du propylène glycol, de l'alcool cétylique, de l'alcool stéarylique, du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle et du butylhydroxytoluène

- Ce médicament contient 150 mg de propylène glycol (E1520) par gramme de crème, ce qui peut provoquer des irritations cutanées.
- L'alcool cétylique et l'alcool stéarylique peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par ex. dermatite de contact).
- Le parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Le butylhydroxytoluène (E321) peut provoquer des réactions cutanées locales (par ex. dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

3. Comment utiliser Opzelura

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée

- Appliquez une fine couche de crème deux fois par jour sur les zones atteintes de votre peau. Les applications doivent être espacées d'au moins 8 heures.
- La crème ne doit pas être utilisée sur plus de 10 % (un dixième) de votre corps. Cette surface représente l'équivalent de dix fois la paume de votre main avec les cinq doigts.

Mode d'administration

- Ce médicament doit être utilisé sur la peau uniquement.
- Ne l'appliquez pas sur des zones de peau autres que celles recommandées par votre médecin.
- Lavez-vous les mains après avoir appliqué le médicament, sauf si vos mains font l'objet du traitement. Si une autre personne vous applique la crème, elle doit se laver les mains après l'application.
- Il est préférable de ne pas laver la peau traitée pendant au moins 2 heures après l'application d'Opzelura.

Durée d'utilisation

Votre médecin déterminera la durée pendant laquelle vous devrez utiliser la crème.
Une durée minimale de 6 mois est recommandée mais l'obtention de résultats satisfaisants peut nécessiter un traitement de 12 mois.

N'utilisez pas plus de deux tubes de 100 g par mois.

Si vous avez utilisé plus d'Opzelura que vous n'auriez dû

Essuyez l'excès de crème si cela se produit.

Si vous oubliez d'utiliser Opzelura

Si vous oubliez d'appliquer la crème à l'heure prévue, faites-le dès que vous vous en rendez compte, puis reprenez votre programme habituel. Toutefois, si la dose suivante est prévue dans moins de 8 heures, ignorez la dose oubliée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec Opzelura :

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- acné au site d'application

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Opzelura

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le tube et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Une fois le tube ouvert, utilisez la crème dans les 6 mois mais pas au-delà de la date de péremption.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Opzelura

- La substance active est le ruxolitinib.
Un gramme de crème contient 15 mg de ruxolitinib.
- Les autres composants sont : butylhydroxytoluène (E321), alcool cétylique, diméthicone (E900), EDTA calcio-disodique (E385), stéarate de glycérol, paraffine (E905), macrogol, triglycérides à chaîne moyenne, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), phénoxyéthanol, polysorbate 20 (E432), propylène glycol (E1520), parahydroxybenzoate de propyle, eau purifiée, alcool stéarylique, gomme xanthane (E415).

Voir rubrique 2 « Opzelura contient du propylène glycol, de l'alcool cétylique, de l'alcool stéarylique, du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle et du butylhydroxytoluène ».

Comment se présente Opzelura et contenu de l'emballage extérieur

Opzelura crème est de couleur blanche à blanc cassé et se présente dans un tube en aluminium contenant 100 g de crème. Il y a un tube par boîte.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>