

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Otezla 30 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'aprémilast.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 171 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé de 30 mg beige en forme de losange d'une longueur de 12 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 30 » sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Rhumatisme psoriasique

Otezla, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur (voir rubrique 5.1).

#### Psoriasis

Otezla est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Otezla doit être initié par des spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique.

#### Posologie

La dose recommandée d'aprémilast est de 30 mg deux fois par jour par voie orale, le matin et le soir à environ 12 heures d'intervalle, sans conditions de prise alimentaire. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué comme indiqué dans le tableau 1. Aucun nouveau schéma d'initiation n'est nécessaire après ce schéma initial.

**Tableau 1 : Schéma d'initiation du traitement**

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du Jour 6	
Matin	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Si un patient oublie de prendre une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et la prochaine dose doit être prise au moment habituel.

Au cours des études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après 24 semaines, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement. Il n'existe pas d'expérience clinique au-delà de 52 semaines (voir rubrique 5.1).

#### Populations particulières

##### Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette population de patients (voir rubriques 4.8 et 5.2).

##### Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min estimée par l'équation de Cockcroft-Gault). Pour le schéma d'initiation du traitement dans ce groupe, il est recommandé de prendre la dose d'aprémilast en utilisant le schéma posologique du matin seulement présenté dans le tableau 1 et d'omettre les doses du soir (voir rubrique 5.2).

##### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

#### Affections psychiatriques

L'aprémilast est associé à une augmentation du risque d'affections psychiatriques tels que l'insomnie et la dépression. Depuis la commercialisation, la survenue d'idées et de comportements suicidaires, y compris de suicides, a été observée chez des patients présentant, ou non, des antécédents de dépression (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques contrôlées aucune différence liée à ce type

d'événements n'a été observée entre le placebo et l'aprémilast et aucun cas de suicide n'a été rapporté. Les risques et bénéfices quant à l'instauration ou la poursuite du traitement par l'aprémilast doivent être attentivement évalués si les patients présentent des symptômes psychiatriques, ou des antécédents d'affections psychiatriques, ou s'ils sont traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles de causer des événements psychiatriques. Les patients et soignants doivent être avertis du fait qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires ou de tout changement de comportement ou d'humeur. Si les patients présentent de nouveaux symptômes psychiatriques, ou que des symptômes existants s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou une tentative de suicide sont identifiées, il est recommandé d'arrêter le traitement par l'aprémilast.

#### Insuffisance rénale sévère

La dose d'Otezla doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Patients présentant une insuffisance pondérale

Le poids doit être contrôlé à intervalles réguliers chez les patients présentant une insuffisance pondérale lors de l'initiation du traitement. En cas de perte de poids inexplicée et cliniquement significative, le patient doit être examiné par un praticien et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

L'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), diminue l'exposition systémique à l'aprémilast, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité de l'aprémilast. Par conséquent, l'association d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) et d'aprémilast n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'aprémilast et de doses répétées de rifampicine a entraîné une diminution d'environ 72 % et 43 % respectivement de l'aire sous la courbe [concentration *versus* temps] (ASC) et de la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ). L'exposition à l'aprémilast est diminuée en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine), ce qui peut entraîner une réponse clinique inférieure.

Dans les études cliniques, l'aprémilast a été administré en association avec un traitement topique (incluant corticoïdes, shampoing au goudron et préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu) et une photothérapie UVB.

Il n'a pas été observé d'interaction cliniquement significative entre le kétoconazole et l'aprémilast. L'aprémilast peut être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 tel que le kétoconazole.

Il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique entre l'aprémilast et le méthotrexate chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. L'aprémilast peut être administré en association avec le méthotrexate.

Il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique entre l'aprémilast et les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. L'aprémilast peut être administré de façon concomitante avec des contraceptifs oraux.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

Toute grossesse doit être exclue avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement.

#### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'aprémilast chez la femme enceinte.

L'aprémilast est contre-indiqué pendant la grossesse. Les effets de l'aprémilast sur la gestation étaient des pertes embryo-fœtales chez la souris et le singe et une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification chez la souris à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'homme. Ces effets n'ont pas été observés chez les animaux à une exposition représentant 1,3 fois l'exposition clinique (voir rubrique 5.3).

#### Allaitement.

L'aprémilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si l'aprémilast ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu ; par conséquent, l'aprémilast ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez la souris, il n'a pas été observé d'effets délétères sur la fertilité à des niveaux d'exposition représentant 3 fois l'exposition clinique chez les mâles et équivalents à l'exposition clinique chez les femelles. Pour les données précliniques concernant la fertilité, voir rubrique 5.3.

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

L'aprémilast n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de phase III ont été des affections gastro-intestinales (GI), incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Ces effets indésirables GI ont été généralement de sévérité légère à modérée, 0,3 % des cas de diarrhée et 0,3 % des cas de nausées étant décrits comme sévères. En général, ces effets indésirables sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement et se sont résolus en quatre semaines. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), céphalées (7,9 %) et céphalées de tension (7,2 %). Dans l'ensemble, les effets indésirables ont été en majorité jugés comme étant de sévérité légère ou modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement au cours des 16 premières semaines ont été la diarrhée (1,7 %) et les nausées (1,5 %). L'incidence globale des effets indésirables graves a été faible et n'a pas montré d'atteinte de systèmes d'organes spécifiques.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées peu fréquemment dans les études cliniques de l'aprémilast (voir rubrique 4.3).

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par l'aprémilast sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été déterminés à partir des données du programme de développement clinique de l'aprémilast. Les fréquences des effets indésirables sont celles rapportées dans les groupes traités par l'aprémilast dans les quatre études de phase III menées dans le rhumatisme psoriasique (n = 1 945) ou dans les deux études de phase III menées dans le psoriasis (le tableau 2 présente la fréquence la plus élevée observée dans chaque regroupement de données).

Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ).

**Tableau 2. Synthèse des effets indésirables rapportés lors du traitement du rhumatisme psoriasique (RP) et/ou du psoriasis (PSOR)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Bronchite
		Infection des voies respiratoires supérieures
		Rhinopharyngite*
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué*
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie Dépression
	Peu fréquent	Idées et comportements suicidaires#
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine*
		Céphalées de tension*
		Céphalées*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée*
		Nausées*
	Fréquent	Vomissements*
		Dyspepsie
		Selles fréquentes
		Douleur abdominale haute*
		Reflux gastro-œsophagien
Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Peu fréquent	Perte de poids

\* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave.

#### Description de certains effets indésirables

# Dans les études cliniques et depuis la commercialisation, des cas peu fréquents d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés ; des cas de suicide ont été signalés après la commercialisation. Les patients et soignants doivent être avertis qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires (voir rubrique 4.4).

#### Perte de poids

Le poids des patients a été mesuré de façon systématique dans les études cliniques. La perte de poids moyenne observée chez les patients traités par l'apremilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'apremilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Au total chez 0,1 % des patients, le traitement par l'apremilast a été arrêté en raison de l'effet indésirable de perte de poids.

Se reporter à la mise en garde supplémentaire à la rubrique 4.4 concernant les patients présentant une insuffisance pondérale au début du traitement.

#### Populations particulières

##### Sujets âgés

Globalement, il n'a pas été observé dans les études cliniques de différences du profil de tolérance chez les patients âgés de 65 ans et plus et les adultes plus jeunes, âgés de moins de 65 ans.

##### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le profil de tolérance de l'aprémilast n'a pas été évalué chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis avec une insuffisance hépatique.

##### Patients atteints d'insuffisance rénale

Dans les études cliniques menées dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, le profil de sécurité a été comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Le profil de tolérance de l'aprémilast n'a pas été évalué dans les études cliniques chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis avec une insuffisance rénale modérée ou sévère.

##### 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 déclareront tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### **4.9 Surdosage**

L'aprémilast a été étudié chez des volontaires sains ayant reçu une dose quotidienne totale maximale de 100 mg (50 mg deux fois par jour) administrée pendant 4,5 jours sans signe de toxicités dose-limitantes. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la survenue de signes et symptômes d'effets indésirables et d'initier un traitement symptomatique approprié. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et d'appoint est recommandé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA32

#### Mécanisme d'action

L'aprémilast est une petite molécule prise par voie orale, inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est une phosphodiesterase spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPC, ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF- $\alpha$ , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été impliqués dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, l'aprémilast a modulé significativement, mais n'a pas inhibé totalement, la libération d'IL-1 $\alpha$ , d'IL-6, d'IL-8, de

MCP-1, de MIP-1 $\beta$ , de MMP-3 et de TNF- $\alpha$  dans le plasma. Après 40 semaines de traitement par l'aprémilast, il a été observé une diminution des taux plasmatiques d'IL-17 et d'IL-23 et une augmentation de l'IL-10. Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de psoriasis, l'aprémilast a diminué l'acanthose des lésions cutanées, l'infiltration de cellules inflammatoires et l'expression de gènes pro-inflammatoires, dont ceux codant pour la synthèse de l'oxyde nitrique inductible (iNOS), l'IL-12/IL-23p40, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8.

L'aprémilast administré à des doses allant jusqu'à 50 mg deux fois par jour n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT chez des volontaires sains.

### Données des études cliniques

#### *Rhumatisme psoriasique*

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) menées selon la même méthodologie chez des patients adultes atteints de RP actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations douloureuses) malgré un traitement de fond antérieur par une petite molécule ou un agent biologique (DMARDs). Au total, 1 493 patients ont été randomisés et ont reçu soit le placebo, l'aprémilast 20 mg ou l'aprémilast 30 mg par voie orale deux fois par jour.

Les patients inclus dans ces études avaient un diagnostic de RP depuis au moins 6 mois. Une lésion cutanée de psoriasis répondant aux critères (d'au moins 2 cm de diamètre) était également exigée dans l'étude PALACE 3. L'aprémilast était administré en monothérapie (34,8 %) ou en association avec des traitements de fond par petites molécules à doses stables (65,2 %). Les patients ont reçu l'aprémilast en association avec un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate (MTX,  $\leq 25$  mg/semaine, 54,5 %), sulfasalazine (SSZ,  $\leq 2$  g/jour, 9,0 %) et léflunomide (LEF ;  $\leq 20$  mg/jour, 7,4 %).

L'administration concomitante de traitements de fond biologiques, dont les anti-TNF, n'était pas autorisée. Des patients présentant chaque sous-type de RP, dont une polyarthrite symétrique (62,0 %), une oligoarthrite asymétrique (26,9 %), une arthrite interphalangienne distale (IPD) (6,2 %), une arthrite mutilante (2,7 %) et une spondylite prédominante (2,1 %) ont été inclus dans les trois études.

Des patients présentant une enthésopathie préexistante (63 %) ou une dactylite préexistante (42 %) ont été inclus. Au total, 76,4 % des patients avaient reçu préalablement uniquement un traitement de fond par petites molécules et 22,4 % par des agents biologiques, dont 7,8 % qui étaient en échec d'un traitement de fond antérieur par un agent biologique. L'ancienneté médiane du RP était de 5 ans.

Conformément au plan de l'étude, les patients qui ne présentaient pas une amélioration d'au moins 20 % des nombres d'articulations douloureuses et gonflées à la semaine 16 étaient considérés comme non-répondeurs. Les patients du groupe placebo qui étaient considérés comme non-répondeurs ont été re-randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir en aveugle l'aprémilast 20 mg deux fois par jour ou 30 mg deux fois par jour. À la semaine 24, tous les patients qui étaient toujours sous placebo ont permuté pour recevoir l'aprémilast 20 mg ou 30 mg deux fois par jour.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR (*American College of Rheumatology*) 20 à la semaine 16.

Par rapport au placebo, le traitement par l'aprémilast a induit des améliorations significatives des signes et symptômes du RP, évalués selon les critères de réponse ACR 20 à la semaine 16. Les pourcentages de patients présentant des réponses ACR 20/50/70 (réponses dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) à la semaine 16 et les données combinées des trois études pour l'aprémilast 30 mg deux fois par semaine sont présentés dans le tableau 3. Les réponses ACR 20/50/70 étaient maintenues à la semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, les taux de réponses ACR 20/50/70 ont été maintenus jusqu'à la semaine 52 dans les études PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 et combinées (Figure 1).



**Tableau 3. Pourcentages de patients présentant des réponses ACR à la semaine 16 dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées**

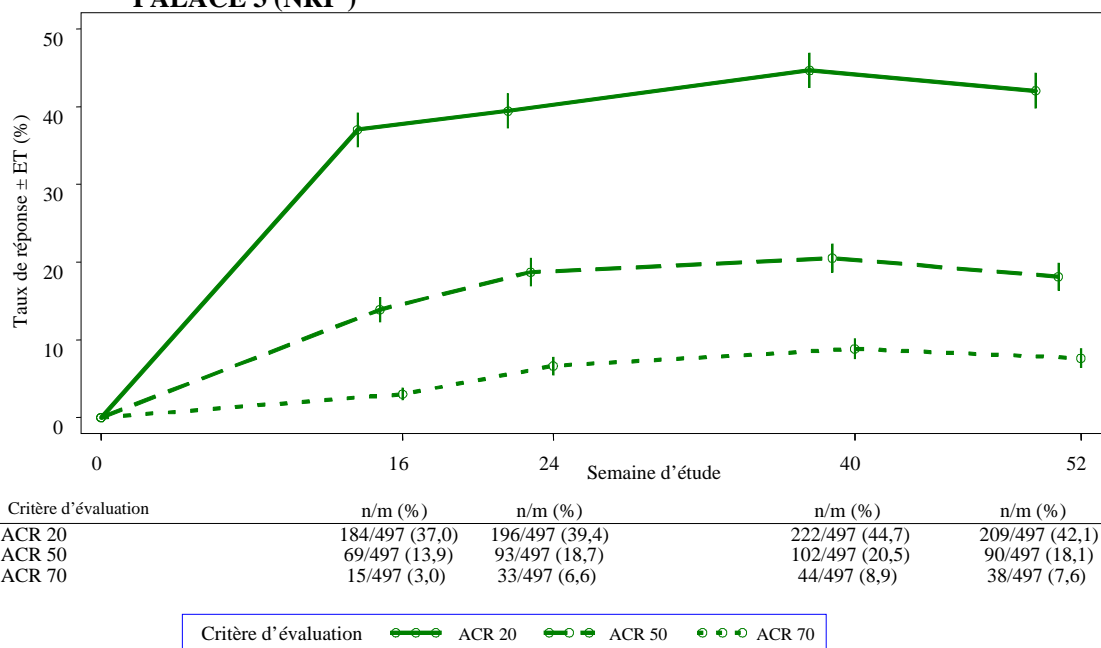
	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>ÉTUDES COMBINÉES</u>	
N <sup>a</sup>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>	<u>Aprémilast</u> <u>30 mg 2xj</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>	<u>Aprémilast</u> <u>30 mg 2xj</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>	<u>Aprémilast</u> <u>30 mg 2xj</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>	<u>Aprémilast</u> <u>30 mg 2xj</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u>
	N = 168	N = 168	N = 159	N = 162	N = 169	N = 167	N = 496	N = 497
ACR 20 <sup>a</sup>								
Semaine 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
Semaine 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
Semaine 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

\* $p \leq 0,01$  pour l'aprémilast *versus* placebo.

\*\* $p \leq 0,001$  pour l'aprémilast *versus* placebo.

<sup>a</sup> N : nombre de patients randomisés et traités.

**Figure 1 Pourcentages de patients présentant des réponses ACR 20/50/70 jusqu'à la semaine 52 dans l'analyse combinée des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 (NRI\*)**



\* NRI : imputation des non-répondeurs. Les patients sortis prématurément de l'étude avant le temps d'évaluation et ceux qui n'avaient pas de données suffisantes pour une détermination définitive du statut de réponse au temps d'évaluation sont comptabilisés comme non-répondeurs.

Chez les 497 patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 52. Chez ces patients, les taux de réponses ACR 20/50/70 à la semaine 52 ont été respectivement de 57 %, 25 % et 11 %.

Les réponses observées dans le groupe traité par l'aprémilast ont été comparables chez les patients recevant ou non des traitements de fond concomitants, dont le MTX.

Le taux de réponse ACR 20 à la semaine 16 a été plus élevé chez les patients traités par l'aprémilast qui avaient reçu antérieurement des traitements de fond ou des biothérapies aprémilast que les patients recevant le placebo.

Des réponses ACR similaires ont été observées chez les patients atteints de différents sous-types de RP, dont l'arthrite IPD. Le nombre de patients présentant les sous-types d'arthrite mutilante et de spondylite prédominante était trop faible pour permettre une évaluation significative.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, les améliorations du score de l'échelle d'activité de la maladie DAS28 calculé en utilisant la valeur de la protéine C réactive (DAS28-CRP) et du pourcentage de patients obtenant une réponse selon les critères d'évaluation de la réponse dans le rhumatisme psoriasique (PsARC) modifiés ont été plus élevées dans le groupe aprémilast que dans le groupe placebo à la semaine 16 (valeur  $p$  nominale  $\leq 0,0004$ , valeur  $p \leq 0,0017$  respectivement). Ces améliorations étaient maintenues à la semaine 24. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast attribué par randomisation au début de l'étude, le score DAS28-CRP et la réponse PsARC ont été maintenus jusqu'à la semaine 52.

Aux semaines 16 et 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (par exemple nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylytes et enthésites) et des manifestations cutanées du psoriasis ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast attribué par randomisation au début de l'étude, ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

#### Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Par rapport au placebo, des améliorations statistiquement significatives de la fonction physique, évaluées par la variation du score de l'indice d'activité fonctionnelle HAQ par rapport au score initial, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par l'aprémilast dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées. L'amélioration des scores HAQ était maintenue à la semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, la variation du score HAQ à la semaine 52 par rapport au score initial a été de  $-0,333$  dans le groupe aprémilast 30 mg deux fois par jour dans une analyse combinée de la phase en ouvert des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, il a été observé aux semaines 16 et 24 des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé, mesurées par les variations par rapport aux valeurs initiales du score du domaine Fonction physique (FP) du questionnaire de santé en 36 items version 2 (Short Form Health Survey - SF-36v2) et du score du questionnaire d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques-fatigue (Chronic Illness Therapy - Fatigue - FACIT-fatigue) chez les patients traités par l'aprémilast par rapport à ceux recevant le placebo. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast, attribué par randomisation initiale au début de l'étude, l'amélioration de la fonction physique et du score FACIT-fatigue a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

#### *Psoriasis*

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans deux études multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) menées chez un total de 1 257 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec  $\geq 10$  % de surface corporelle (SC) atteinte, qui avaient un score d'étendue et de sévérité du psoriasis (PASI - Psoriasis Area and Severity Index)  $\geq 12$ , un score d'évaluation globale par le médecin (sPGA - static Physician Global Assessment)  $\geq 3$  (psoriasis modéré ou sévère) et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique.

Ces études ont été menées selon la même méthodologie jusqu'à la semaine 32. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour ou le placebo pendant 16 semaines (phase contrôlée *versus* placebo) puis, pendant les semaines 16 à 32, tous les patients ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (phase d'entretien). Pendant la phase randomisée de sevrage du traitement (semaines 32 à 52), les patients randomisés initialement au traitement par l'aprémilast ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75 % (PASI 75) (étude ESTEEM 1) ou d'au moins 50 % (PASI 50) (étude ESTEEM 2) ont été re-randomisés en semaine 32 pour recevoir le placebo ou l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo et ayant perdu la réponse PASI 75 (ESTEEM 1) ou qui avaient perdu l'amélioration de 50 % du score PASI à la semaine 32 par rapport au score initial (ESTEEM 2) ont été retraités par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui n'avaient pas obtenu la réponse PASI spécifiée à la semaine 32 ou qui avaient été randomisés initialement pour recevoir le placebo ont poursuivi le traitement par l'aprémilast jusqu'à la semaine 52. L'utilisation de dermocorticoïdes d'activité faible sur le visage, les aisselles et l'aîne, de shampooing au goudron et/ou de préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu était autorisée pendant toutes les études. De plus, à la semaine 32, les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse PASI 75 dans l'étude ESTEEM 1 ou de réponse PASI 50 dans l'étude ESTEEM 2 pouvaient utiliser des traitements topiques du psoriasis et/ou recevoir une photothérapie en plus du traitement par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour.

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 75 à la semaine 16. Le principal critère secondaire était le pourcentage de patients obtenant un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16.

Le score PASI initial moyen était de 19,07 (médiane 16,80) et les pourcentages de patients ayant un score sPGA de 3 (modéré) et 4 (sévère) lors de l'inclusion étaient respectivement de 70,0 % et 29,8 %, avec une SC atteinte moyenne de 25,19 % (médiane 21,0 %) lors de l'inclusion. Environ 30 % des patients avaient reçu antérieurement une photothérapie et 54 % un traitement systémique conventionnel et/ou une biothérapie pour le traitement du psoriasis (en incluant les échecs de traitement), 37 % des patients ayant reçu antérieurement un traitement systémique conventionnel et 30 % une biothérapie. Environ un tiers des patients n'avaient pas reçu préalablement de photothérapie, de traitement systémique conventionnel ou de biothérapie. Dix-huit pour cent des patients avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique.

Les pourcentages de patients obtenant des réponses PASI 50, PASI 75 et PASI 90 et un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous. Par rapport au placebo, le traitement par l'aprémilast a conduit à une amélioration significative du psoriasis en plaques modéré à sévère, démontrée par le pourcentage de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 16. L'amélioration clinique mesurée par le score sPGA et les réponses PASI 50 et PASI 90 a également été observée à la semaine 16. De plus, l'aprémilast a apporté un bénéfice thérapeutique sur les nombreuses manifestations du psoriasis dont le prurit, l'atteinte unguéale, l'atteinte du cuir chevelu et les mesures de la qualité de vie.

**Tableau 4. Réponse clinique à la semaine 16 dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (population FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg 2xj*	Placebo	APR 30 mg 2xj*
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>Score sPGA<sup>d</sup> Blanchi ou Presque Blanchi, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>APR 30 mg 2xj*</b>	<b>Placebo</b>	<b>APR 30 mg 2xj*</b>
<b>Variation en pourcentage de la SC atteinte<sup>e</sup> (%) moyenne ± ET</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Variation du score EVA<sup>f</sup> de prurit (mm), moyenne ± ET</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Variation du score DLQI<sup>g</sup>, moyenne ± ET</b>	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Variation du score SF-36 MCS<sup>h</sup>, moyenne ± ET</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\*  $p < 0,0001$  pour l'aprémilast *versus* placebo, à l'exception de la réponse PASI-90 dans l'étude ESTEEM 2 et de la variation du score SF-36 MCS pour lesquelles  $p = 0,0042$  et  $p = 0,0078$  respectivement.

<sup>a</sup> FAS = *Full Analysis Set*.

<sup>b</sup> LOCF = *Last Observation Carried forward* (dernière observation reportée).

<sup>c</sup> PASI = score d'étendue et de sévérité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index).

<sup>d</sup> sPGA = évaluation globale par le médecin (static Physician Global Assessment).

<sup>e</sup> SC = surface corporelle.

<sup>f</sup> EVA = échelle visuelle analogique ; 0 = absence de prurit, 100 = prurit très sévère.

<sup>g</sup> DLQI = Questionnaire qualité de vie-dermatologie (Dermatology Life Quality Index) ; 0 = pas d'impact sur la qualité de vie, 30 = impact très important sur la qualité de vie.

<sup>h</sup> SF-36 MCS = score composite mental du questionnaire de santé en 36 items.

ET : écart-type

Le bénéfice clinique de l'aprémilast a été démontré dans plusieurs sous-groupes définis en fonction des caractéristiques démographiques et cliniques initiales (incluant l'ancienneté du psoriasis et les antécédents de rhumatisme psoriasique). Le bénéfice clinique de l'aprémilast a également été démontré quelles que soient l'utilisation antérieure de traitements du psoriasis et la réponse aux traitements antérieurs. Des taux de réponse comparables ont été observés dans tous les sous-groupes définis en fonction du poids.

Par rapport au placebo, la réponse à l'aprémilast a été rapide, avec des améliorations significativement plus importantes à la semaine 2 des signes et symptômes du psoriasis, dont l'étendue et la sévérité du psoriasis (PASI), la gêne ou douleur cutanée et le prurit. En général, les réponses PASI ont été obtenues à la semaine 16 et maintenues jusqu'à la semaine 32.

Dans les deux études, l'amélioration en pourcentage moyenne du score PASI par rapport au score initial est restée stable pendant la phase randomisée de sevrage du traitement chez les patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 (Tableau 5).

**Tableau 5. Persistance de l'effet chez les patients randomisés au traitement par l'APR 30 mg 2xj à la semaine 0 et re-randomisés pour recevoir l'APR 30 mg 2xj de la semaine 32 à la semaine 52**

	<u>Temps d'évaluation</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 32</u>	<u>Patients ayant obtenu une réponse PASI 50 à la semaine 32</u>
<b>Variation en pourcentage du score PASI par rapport au score initial, moyenne (%) ± ET<sup>a</sup></b>	Semaine 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Semaine 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Semaine 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Variation du score DLQI par rapport au score initial, moyenne ± ET<sup>a</sup></b>	Semaine 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Semaine 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Semaine 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Pourcentage de patients ayant un score ScPGA (échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu) de 0 ou 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>	Semaine 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Semaine 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Semaine 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Inclut les patients re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg 2xj ayant une valeur initiale et une valeur après l'inclusion lors de la semaine d'étude évaluée.

<sup>b</sup> N est basé sur les patients présentant un psoriasis du cuir chevelu modéré ou plus sévère qui ont été re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg 2xj. Les patients ayant des données manquantes étaient comptabilisés comme non-répondeurs.

ET : écart-type

Dans l'étude ESTEEM 1, environ 61 % des patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 75 qui avaient été re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir le placebo pendant une phase randomisée de sevrage du traitement, 11,7 % présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Le délai médian de perte de la réponse PASI 75 chez les patients re-randomisés dans le groupe placebo a été de 5,1 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 2, environ 80,3 % des patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 présentaient une réponse PASI 50 à la semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 50 qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo à la semaine 32, 24,2 % présentaient une réponse PASI 50 à la semaine 52. Le délai médian de perte de l'amélioration de 50 % du score PASI à la semaine 32 a été de 12,4 semaines.

Après le sevrage randomisé du traitement à la semaine 32, environ 70 % des patients de l'étude ESTEEM 1 et 65,6 % des patients de l'étude ESTEEM 2 ont obtenu à nouveau des réponses PASI 75 (ESTEEM 1) ou PASI 50 (ESTEEM 2) après la réinitiation du traitement par l'aprémilast. Du fait du plan des études, la durée du retraitement était variable, de 2,6 à 22,1 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 1, les patients randomisés initialement au traitement par l'aprémilast qui n'avaient obtenu de réponse PASI 75 à la semaine 32 pouvaient utiliser des traitements topiques concomitants et/ou recevoir une photothérapie UVB des semaines 32 à 52. Chez ces patients, 12 % ont présenté une réponse PASI 75 à la semaine 52 avec l'aprémilast plus un traitement topique et/ou une photothérapie.

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations (diminutions) significatives de l'atteinte unguéale, mesurées par la variation en pourcentage de l'indice de gravité de l'atteinte psoriasique de l'ongle (NAPSI - Nail Psoriasis Severity Index) par rapport à la valeur initiale, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0052$  respectivement). Des améliorations supplémentaires de l'atteinte unguéale ont été observées à la semaine 32 chez les patients recevant un traitement continu par l'aprémilast.

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives du psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée ( $\geq 3$ ), mesurées par le pourcentage de patients obtenant un score de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sur l'échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu (ScPGA) à la semaine 16, ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo ( $p < 0,0001$  pour les deux études). En général, les améliorations ont été maintenues chez les patients re-randomisés pour recevoir Otezla de la semaine 32 à la semaine 52 (Tableau 5).

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par le questionnaire qualité de vie-dermatologie (DLQI) et le score composite mental du questionnaire de santé en 36 items (SF-36v2-MCS) ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo (Tableau 4). Les améliorations du score DLQI ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 chez les patients qui avaient été re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 (Tableau 5). En outre, dans l'étude ESTEEM 1, par rapport aux patients recevant le placebo, les patients traités par l'aprémilast ont obtenu une amélioration significative sur l'échelle d'évaluation des limitations des capacités au travail (Work Limitations Questionnaire - WLQ-25).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'aprémilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73 % ; la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte en un temps ( $t_{max}$ ) médian d'environ 2,5 heures. La pharmacocinétique de l'aprémilast est linéaire, avec une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition systémique dans l'éventail de doses de 10 mg à 100 mg par jour. L'accumulation est minimale lorsque l'aprémilast est administré une fois par jour ; elle est d'environ 53 % chez les volontaires sains et de 68 % chez les patients atteints de psoriasis en cas d'administration deux fois par jour. L'administration avec des aliments ne modifie pas la biodisponibilité et l'aprémilast peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.

### Distribution

La liaison de l'aprémilast aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 68 %. Le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) moyen est de 87 litres, ce qui indique une distribution extravasculaire.

### Biotransformation

L'aprémilast est fortement métabolisé par les voies du CYP et par d'autres voies incluant oxydation, hydrolyse et conjugaison, ce qui permet de penser qu'il est peu probable que l'inhibition d'une seule voie d'élimination provoque une interaction médicamenteuse notable. Le métabolisme oxydatif de l'aprémilast est induit principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2A6. Après administration orale, l'aprémilast est le principal composant en circulation. L'aprémilast est fortement métabolisé, 3 % et 7 % seulement de la molécule mère étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et les fèces respectivement. Le principal métabolite inactif en circulation est le glucuroconjugué de l'aprémilast *O*-déméthylé (M12). L'aprémilast étant un substrat du CYP3A4, l'exposition à l'aprémilast est diminuée en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4.

L'aprémilast n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aprémilast administré de façon concomitante avec des substrats

des isoenzymes CYP modifie l'exposition aux substances actives qui sont métabolisées par ces voies ni leur clairance.

L'aprémilast est un substrat et un inhibiteur faible de la glycoprotéine P ( $CI_{50} > 50 \mu\text{M}$ ) *in vitro* ; cependant, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à la P-gp.

*In vitro*, l'aprémilast n'a pas ou que peu d'effet inhibiteur ( $CI_{50} > 10 \mu\text{M}$ ) sur les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3, sur le transporteur de cations organiques (OCT)2, sur les protéines de transport des anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 ou sur la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP - breast cancer resistance protein) et n'est pas un substrat de ces transporteurs. Par conséquent, des interactions cliniquement pertinentes sont peu probables en cas d'administration concomitante de l'aprémilast avec des médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs.

### Élimination

La clairance plasmatique de l'aprémilast est en moyenne d'environ 10 l/h chez les volontaires sains, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 9 heures. Après administration orale d'aprémilast radiomarqué, environ 58 % et 39 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement, 3 % et 7 % environ de la dose radioactive étant récupérés sous forme d'aprémilast inchangé dans les urines et les fèces respectivement.

### Patients âgés

L'aprémilast a été étudié chez des volontaires sains jeunes et âgés. Chez les sujets âgés (65 à 85 ans), l'ASC de l'aprémilast est plus élevée d'environ 13 % et la  $C_{\text{max}}$  d'environ 6 % que chez les sujets jeunes (18 à 55 ans). Les données pharmacocinétiques chez les patients âgés de plus de 75 ans inclus dans les études cliniques sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

### Insuffisance rénale

La PK de l'aprémilast n'est pas significativement différente chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et chez les volontaires sains appariés ( $N = 8$  dans chaque groupe). Les résultats confirment qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $DFGe < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ou  $ClCr < 30 \text{ ml/min}$ ). Après administration d'une dose unique de 30 mg d'aprémilast chez 8 patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'ASC et la  $C_{\text{max}}$  de l'aprémilast ont été augmentées d'environ 89 % et 72 % respectivement.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'aprémilast et de son principal métabolite M12 n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mis en évidence de potentiel d'irritation cutanée, d'immunotoxicité ou de phototoxicité.

### Fertilité et développement embryonnaire précoce

Dans une étude de fertilité chez la souris mâle, l'aprémilast administré par voie orale aux doses de 1, 10, 25 et 50 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité ; la dose sans effet nocif observé (NOAEL) sur la fertilité mâle était supérieure à 50 mg/kg/jour (3 fois l'exposition clinique).

Dans une étude de fertilité et de toxicité pour le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, un allongement des cycles œstraux

et une augmentation de la durée d'accouplement ont été observés aux doses  $\geq 20$  mg/kg/jour ; malgré cela, toutes les souris se sont accouplées et les taux de gestation n'ont pas été affectés. La dose sans effet observé (NOAEL) sur la fertilité femelle était de 10 mg/kg/jour (1 fois l'exposition clinique).

#### Développement embryo-fœtal

Dans une étude de fertilité et de toxicité sur le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, des augmentations du poids absolu et/ou relatif du cœur des mères ont été constatées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une augmentation du nombre de résorptions précoces et une diminution du nombre d'os tarsaux ossifiés ont été observées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification de l'os supraoccipital du crâne ont été observés aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Chez la souris, la NOAEL en termes de toxicité maternelle et sur le développement était de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique).

Dans une étude de toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal chez le singe, l'administration par voie orale de doses de 20, 50, 200 et 1 000 mg/kg/jour a induit une augmentation dose-proportionnelle des pertes prénatales (avortements) aux doses  $\geq 50$  mg/kg/jour ; il n'a pas été observé d'effet lié au médicament étudié sur les pertes prénatales à la dose de 20 mg/kg/jour (1,4 fois l'exposition clinique).

#### Développement pré- et postnatal

Dans une étude du développement pré- et postnatal, l'aprémilast a été administré par voie orale à des souris gestantes aux doses de 10, 80 et 300 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> jour de gestation (JG) au 20<sup>e</sup> jour d'allaitement. Des réductions du poids et de la prise de poids des mères et la mort d'un animal associée à des difficultés de mise bas ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour. Des signes physiques de toxicité maternelle associée à la mise bas ont également été observés chez deux souris recevant chacune 80 et 300 mg/kg/jour. Une augmentation de la mortalité péri- et postnatale des petits et une diminution du poids des petits pendant la première semaine d'allaitement ont été observées aux doses  $\geq 80$  mg/kg/jour ( $\geq 4$  fois l'exposition clinique). Il n'a pas été mis en évidence d'effets liés à l'aprémilast sur la durée de la gestation, le nombre de souris gestantes à la fin de la période de gestation, le nombre de souris ayant mis bas, ni d'effets sur le développement des petits après le 7<sup>e</sup> jour postnatal. Les effets sur le développement des petits observés pendant la première semaine de la période postnatale étaient probablement liés à la toxicité de l'aprémilast pour les petits (diminution du poids et de la viabilité) et/ou au manque de soins maternels (incidence plus élevée d'absence de lait dans l'estomac des petits). Tous les effets sur le développement ont été observés pendant la première semaine de la période postnatale ; il n'a pas été constaté d'effets liés à l'aprémilast pendant les autres périodes avant et après le sevrage, y compris sur la maturation sexuelle, le comportement, l'accouplement, la fertilité et les paramètres utérins. Chez la souris, la NOAEL en termes de toxicité maternelle et pour la génération F1 a été de 10 mg/kg/jour (soit 1,3 fois l'aire sous la courbe clinique).

#### Études de cancérogenèse

Les études de cancérogenèse chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de carcinogénéicité liée au traitement par l'aprémilast.

#### Études de génotoxicité

L'aprémilast n'est pas génotoxique. L'aprémilast n'a pas induit de mutations dans un test d'Ames ni d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de sang périphérique humain en culture en présence ou absence d'activation métabolique. L'aprémilast n'a pas été clastogène dans le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris aux dose allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.

#### Autres études

Il n'a pas été mis en évidence de potentiel d'irritation cutanée, d'immunotoxicité ou de phototoxicité.



## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 3350  
Talc  
Oxyde de fer rouge (E172)

Les comprimés de 30 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer noir (E172).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

24 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**

Plaquettes en PVC/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés chacune, conditionnées en boîtes de 56 comprimés (30 mg) et 168 comprimés (30 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **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**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

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

EU/1/14/981/002

EU/1/14/981/003

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

Date de première autorisation : 15 janvier 2015

**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 RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

## **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 (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE 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**

Otezla 30 mg comprimés pelliculés  
Aprémilast

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

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'aprémilast.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**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**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

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

EU/1/14/981/002  
EU/1/14/981/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Otezla 30 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Otezla 30 mg comprimés  
Aprémilast

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Otezla 10 mg comprimés pelliculés**  
**Otezla 20 mg comprimés pelliculés**  
**Otezla 30 mg comprimés pelliculés**  
Aprémilast

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 qu'Otezla et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Otezla
3. Comment prendre Otezla
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Otezla
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Otezla et dans quels cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce qu'Otezla

Otezla contient la substance active « aprémilast ». Celle-ci appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase 4, qui contribuent à diminuer l'inflammation.

##### Dans quels cas Otezla est-il utilisé

Otezla est indiqué dans le traitement des patients adultes qui présentent les affections suivantes :

- **Rhumatisme psoriasique** – si vous ne pouvez pas utiliser d'autres types de médicaments appelés « traitements de fond antirhumatismaux » (DMARDs - 'Disease-Modifying Antirheumatic Drugs') ou si le traitement par l'un de ces médicaments n'a pas été efficace.
- **Psoriasis en plaques modéré à sévère** – si vous ne pouvez pas utiliser l'un des traitements suivants ou que l'un de ces traitements n'a pas été efficace :
  - photothérapie – un traitement au cours duquel certaines zones de la peau sont exposées à des rayons UV ;
  - traitement systémique – un traitement qui affecte la totalité de l'organisme au lieu d'une zone localisée seulement, par exemple la « ciclosporine » ou le « méthotrexate ».

##### Qu'est-ce que le rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement accompagnée de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau.

## **Qu'est-ce que le psoriasis en plaques**

Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau, qui peut provoquer l'apparition sur la peau de plaques rouges, squameuses, épaisses, accompagnées de douleurs et de démangeaisons, et qui peut également toucher le cuir chevelu et les ongles.

## **Comment agit Otezla**

En général, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis sont des affections à vie et il n'existe pas actuellement de traitement curatif. Otezla agit en diminuant l'activité d'une enzyme présente dans l'organisme appelée « phosphodiesterase 4 » qui est impliquée dans le processus d'inflammation. En diminuant l'activité de cette enzyme, Otezla peut aider à contrôler l'inflammation associée au rhumatisme psoriasique et au psoriasis et donc réduire les signes et symptômes de ces affections.

Dans le rhumatisme psoriasique, le traitement par Otezla entraîne une amélioration des articulations gonflées et douloureuses et peut améliorer votre condition physique générale.

Dans le psoriasis, le traitement par Otezla entraîne une diminution des plaques cutanées et des autres signes et symptômes de la maladie.

Il a également été observé qu'Otezla améliore la qualité de vie des patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique. Cela signifie que les répercussions de cette maladie sur vos activités quotidiennes, vos relations et d'autres éléments devraient être moins importantes qu'auparavant.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Otezla**

### **Ne prenez jamais Otezla :**

- si vous êtes allergique à l'aprémilast ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Otezla.

#### Symptômes à connaître

Si votre médecin juge que vous présentez une insuffisance pondérale (poids trop faible) et que vous constatez une perte de poids non intentionnelle pendant le traitement par Otezla, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez des problèmes de reins sévères, la dose recommandée d'Otezla est de 30 mg **une fois par jour (dose du matin)**. Votre médecin vous expliquera comment augmenter votre dose lorsque vous commencerez à prendre Otezla.

Avant de commencer le traitement par Otezla, informez votre médecin si vous présentez une aggravation des symptômes d'une dépression avec des idées ou comportements suicidaires, en particulier si vous prenez d'autres médicaments, certains d'entre eux pouvant augmenter le risque de ces effets indésirables. Le personnel soignant, ou vous-même, devez immédiatement informer votre médecin de tout changement de comportement ou d'humeur ou si vous avez des idées suicidaires.. Vous pourriez également présenter des insomnies ou être d'humeur dépressive.

### **Enfants et adolescents**

Otezla n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents et son utilisation n'est donc pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de 17 ans et moins.

### **Autres médicaments et Otezla**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes. La raison en est qu'Otezla peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Otezla agit.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre Otezla si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose ;
- phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine, des médicaments utilisés dans le traitement des crises convulsives et de l'épilepsie ;
- millepertuis, un médicament à base de plante utilisé pour traiter l'anxiété et la dépression légères.

### Grossesse et allaitement

Il existe peu de données concernant les effets d'Otezla chez la femme enceinte. Vous ne devez pas être enceinte lorsque vous prenez ce médicament et vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Otezla. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel humain. Vous ne devez pas prendre Otezla pendant l'allaitement.

Informez votre médecin si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, ou si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Otezla n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### Otezla contient du lactose.

Otezla contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## 3. Comment prendre Otezla

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

### Posologie

- Lorsque vous commencerez à prendre Otezla, vous recevrez un étui d'initiation du traitement, qui contient toutes les doses indiquées dans le tableau ci-dessous.
- Les plaquettes de l'étui d'initiation du traitement sont étiquetées de façon claire afin de garantir que vous prenez le bon comprimé au bon moment.
- Votre traitement débutera à une dose faible, qui sera augmentée progressivement pendant les 6 premiers jours de traitement.
- L'étui d'initiation du traitement contient également suffisamment de comprimés pour 8 jours supplémentaires à la dose recommandée (jours 7 à 14).
- La dose recommandée d'Otezla est de 30 mg deux fois par jour lorsque la phase d'initiation du traitement est terminée, soit une dose de 30 mg le matin et une dose de 30 mg le soir, à environ 12 heures d'intervalle, au cours ou en dehors des repas.
- Cela représente une dose quotidienne totale de 60 mg. À la fin du jour 6, cette dose recommandée sera atteinte.
- Une fois la dose recommandée atteinte, les boîtes qui vous seront délivrées ne contiendront que les comprimés dosés à 30 mg. Vous ne devrez suivre cette étape d'initiation de traitement qu'une fois, même si vous recommencez le traitement.

Jour	Dose du matin	Dose du soir	Dose quotidienne totale
Jour 1	10 mg (comprimés roses)	<b>Ne prenez pas de dose</b>	10 mg
Jour 2	10 mg (comprimés roses)	10 mg (comprimés roses)	20 mg
Jour 3	10 mg (comprimés roses)	20 mg (comprimés marron)	30 mg

<b>Jour 4</b>	20 mg (comprimés marron)	20 mg (comprimés marron)	40 mg
<b>Jour 5</b>	20 mg (comprimés marron)	30 mg (comprimés beiges)	50 mg
<b>À partir du jour 6</b>	30 mg (comprimés beiges)	30 mg (comprimés beiges)	60 mg

### **Patients ayant des problèmes de reins**

Si vous avez des problèmes de reins sévères, la dose recommandée d'Otezla est de 30 mg **une fois par jour (dose du matin)**. Votre médecin vous expliquera comment augmenter votre dose lorsque vous commencerez à prendre Otezla.

### **Comment et à quel moment prendre Otezla**

- Les comprimés doivent être avalés entiers, de préférence avec de l'eau.
- Vous pouvez prendre les comprimés au cours ou en dehors des repas.
- Prenez Otezla à peu près à la même heure chaque jour, un comprimé le matin et un comprimé le soir.
- Si votre état ne s'est pas amélioré après six mois de traitement, adressez-vous à votre médecin.

### **Si vous avez pris plus d'Otezla que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus d'Otezla que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Prenez la boîte du médicament et cette notice avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre Otezla**

- Si vous avez oublié de prendre une dose d'Otezla, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la prochaine dose au moment habituel.
- Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Otezla**

- Vous devez continuer à prendre Otezla tant que votre médecin ne vous a pas dit d'arrêter.
- N'arrêtez pas de prendre Otezla sans en parler d'abord à votre médecin.

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.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Des cas peu fréquents d'idées et de comportements suicidaires, y compris des suicides, ont été signalés. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de dépression ou des idées ou comportements suicidaires. Vous pourriez également présenter des insomnies (effet fréquent) ou être d'humeur dépressive (effet fréquent).

### **Effets indésirables très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) :

- diarrhée ;
- nausées.

### **Effets indésirables fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- toux ;
- douleurs dans le dos (dorsalgies) ;
- vomissements ;
- fatigue ;
- douleur à l'estomac ;
- perte d'appétit ;
- selles fréquentes ;

- difficultés pour dormir (insomnie) ;
- indigestion ou brûlures d'estomac ;
- maux de tête, migraines ou céphalées de tension ;
- infections des voies respiratoires supérieures telles que rhume, nez qui coule, infection des sinus ;
- inflammation et gonflement des bronches dans les poumons (bronchite) ;
- rhume (rhinopharyngite) ;
- dépression.

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- éruption cutanée ;
- perte de poids ;
- réaction allergique ;
- saignements dans l'intestin ou l'estomac ;
- idées ou comportements suicidaires.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 plus d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Otezla**

- 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 la plaquette 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.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage du médicament est endommagé ou a été ouvert.

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 Otezla**

- La substance active est l'aprémilast.
- Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'aprémilast.
- Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'aprémilast.
- Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'aprémilast.
- Les autres composants du noyau du comprimé sont : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.
- Le pelliculage contient : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E172).
- Le comprimé pelliculé de 20 mg contient également de l'oxyde de fer jaune (E172).
- Le comprimé pelliculé de 30 mg contient également de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer noir (E172).

### **Comment se présente Otezla et contenu de l'emballage extérieur**

Le comprimé pelliculé de 10 mg d'Otezla est un comprimé pelliculé rose en forme de losange portant la mention « APR » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Le comprimé pelliculé de 20 mg d'Otezla est un comprimé pelliculé marron en forme de losange portant la mention « APR » gravée sur une face et « 20 » sur l'autre face.

Le comprimé pelliculé de 30 mg d'Otezla est un comprimé pelliculé beige en forme de losange portant la mention « APR » gravée sur une face et « 30 » sur l'autre face.

### Présentations

- L'étui d'initiation du traitement est un étui pliable contenant 27 comprimés : 4 comprimés de 10 mg, 4 comprimés de 20 mg et 19 comprimés de 30 mg.
- La boîte standard pour un mois de traitement contient 56 comprimés de 30 mg.
- La boîte standard pour trois mois de traitement contient 168 comprimés de 30 mg.

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

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

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



**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES  
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'apremilast, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Le psoriasis et l'arthrite psoriasique sont associés à des déficiences touchant la qualité de vie liée à l'état de santé, même dans leurs formes modérées. Ces événements peuvent éventuellement causer des effets indésirables sur la santé mentale comme une dépression ainsi que des comportements et idées suicidaires. Par conséquent, les événements suicidaires et la dépression sont plus fréquents chez les patients présentant un psoriasis ou une arthrite psoriasique que dans la population générale.

Cependant, d'après une analyse cumulative de la "dépression" et des "idées et comportements suicidaires", une relation causale a été mise en évidence entre l'utilisation de l'apremilast et la dépression et les idées et comportement suicidaires.

Concernant la dépression, 220 cas initiaux ont été signalés après la commercialisation; 42 d'entre eux étaient graves et ont été signalés pendant la période de PSUR. Parmi ces 42 cas graves, 25 ont nécessité l'arrêt définitif du traitement, 5 présentaient également des idées suicidaires et un seul a présenté un dechallenge et rechallenge positif. Au cours des essais cliniques, 11 cas de dépression graves ont été signalés dans le groupe recevant l'apremilast contre 0 cas dans celui recevant le placebo.

Concernant les idées et comportements suicidaires, 19 cas initiaux ont été signalés après la commercialisation : 2 cas de suicide, 13 cas d'idées suicidaires, 3 cas de dépression suicidaire et 1 cas de comportement suicidaire. L'apremilast a été arrêté de manière définitive dans 16 cas sur 19. Dans l'analyse cumulative, 32 cas sur 65 ont présenté un dechallenge positif.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le PSUR actualisé, le PRAC a considéré que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant de l'apremilast étaient garanties.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'apremilast, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'apremilast demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.