

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Otezla 10 mg comprimés pelliculés
Otezla 20 mg comprimés pelliculés
Otezla 30 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Otezla 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'aprémilast.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 57 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Otezla 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'aprémilast.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 114 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Otezla 30 mg comprimés pelliculés

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).

Otezla 10 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de 10 mg rose en forme de losange d'une longueur de 8 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Otezla 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de 20 mg marron en forme de losange d'une longueur de 10 mm portant la mention « APR » gravée sur une face et « 20 » sur l'autre face.

Otezla 30 mg comprimés pelliculés

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).

Maladie de Behçet

Otezla est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique.

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, du rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Behçet.

Posologie

La dose recommandée d'aprémilast est de 30 mg prise par voie orale deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir), 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 pour le RP et le PSOR, et au cours des 12 premières semaines de traitement pour la MB. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après cette période, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement.

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

Otezla est administré par 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

Diarrhée, nausées et vomissements

Des cas sévères de diarrhée, de nausées et de vomissements associés à l'utilisation d'aprémilast ont été signalés après la commercialisation du médicament. La plupart des événements sont survenus dans les premières semaines de traitement. Dans certains cas, les patients ont été hospitalisés. Les patients âgés de 65 ans ou plus peuvent être à plus haut risque de complications. Si le patient présente une diarrhée, des nausées ou des vomissements sévères, l'arrêt du traitement par aprémilast peut s'avérer nécessaire.

Affections psychiatriques

L'aprémilast est associé à une augmentation du risque d'affections psychiatriques telles 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). 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 inexpliquée et cliniquement significative, le patient doit être examiné par un praticien et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Teneur en lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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, shampooing 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 (voir rubrique 4.3). 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 ou un effet négligeable 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 avec l'aprémilast dans le RP et le PSOR sont des affections gastro-intestinales (GI), incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), des céphalées (7,9 %) et des céphalées de tension (7,2 %) et sont dans la majorité des cas d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'aprémilast dans la MB sont la diarrhée (41,3 %), les nausées (19,2 %), les céphalées (14,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (11,5 %), les douleurs abdominales supérieures (8,7 %), les vomissements (8,7 %) et les douleurs dorsales (7,7 %) et sont pour la plupart d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont généralement survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et se sont généralement résorbés en 4 semaines.

Des réactions d'hypersensibilité sont observées peu fréquemment (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 et des données acquises depuis la commercialisation. 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 (n = 1 184), et dans l'étude de phase III menée dans la maladie de Behçet (n = 207) (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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Synthèse des effets indésirables rapportés lors du traitement du rhumatisme psoriasique (RP), du psoriasis (PSOR) et de la maladie de Behçet (MB)

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ^a
	Fréquent	Bronchite 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	Très fréquent	Céphalées* ^a
	Fréquent	Migraine* Céphalées de tension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée*
		Nausées*
	Fréquent	Vomissements*
		Dyspepsie
		Selles fréquentes
		Douleur abdominale haute*
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien Hémorragie gastro-intestinale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash Urticaire
	Fréquence indéterminée	Angioœdème
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.

^a Fréquence signalée comme étant fréquente dans le RP et le PSOR.

Description de certains effets indésirables

Affections psychiatriques

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 atteints de RP et de PSOR 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'aprémilast 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'aprémilast a été arrêté en raison de l'effet indésirable de perte de poids. La perte de poids moyenne observée chez les patients atteints de MB traités par l'aprémilast pendant 52 semaines était de 0,52 kg. Au total, 11,8 % des patients recevant l'aprémilast ont observé une perte de poids de 5 à 10 %, tandis que 3,8 % des patients recevant l'aprémilast ont observé une perte de poids supérieure à 10 %. Aucun de ces patients n'a eu de conséquences cliniques manifestes à la suite d'une perte de poids. Aucun des patients n'a abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable de la diminution du 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

Patients âgés

D'après les données acquises depuis la commercialisation, les sujets âgés de 65 ans et plus pourraient avoir un risque plus élevé de complications de type diarrhée, nausées et vomissements sévères (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisants hépatiques

La sécurité de l'aprémilast n'a pas été évaluée chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet présentant une insuffisance hépatique.

Patients insuffisants rénaux

Dans les études cliniques menées dans le RP, le PSOR ou la MB, le profil de sécurité observé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère était comparable à celui observé chez les patients ayant une fonction rénale normale. La sécurité de l'aprémilast n'a pas été évaluée dans les études cliniques chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet présentant 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 déclarent 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- α , 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 α , d'IL-6, d'IL-8, de MCP-1, de MIP-1 β , de MMP-3 et de TNF- α 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 inducible (iNOS), l'IL-12/IL-23p40, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de la maladie de Behçet traités par l'aprémilast, on a constaté une association positive significative entre la modification du TNF-alpha plasmatique et l'efficacité clinique mesurée par le nombre d'ulcères buccaux.

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.

Efficacité et sécurité 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 (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 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, ≤ 25 mg/semaine, 54,5 %), sulfasalazine (SSZ, ≤ 2 g/jour, 9,0 %) et léflunomide (LEF ; ≤ 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. Après 52 semaines de traitement, les patients ont pu poursuivre l'aprémilast 20 mg ou 30 mg en ouvert dans le cadre de l'extension à long terme des études PALACE 1, PALACE 2, et PALACE 3, pour une durée de traitement totale de 5 ans au maximum (260 semaines).

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 et les données combinées des trois études) à la semaine 16 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

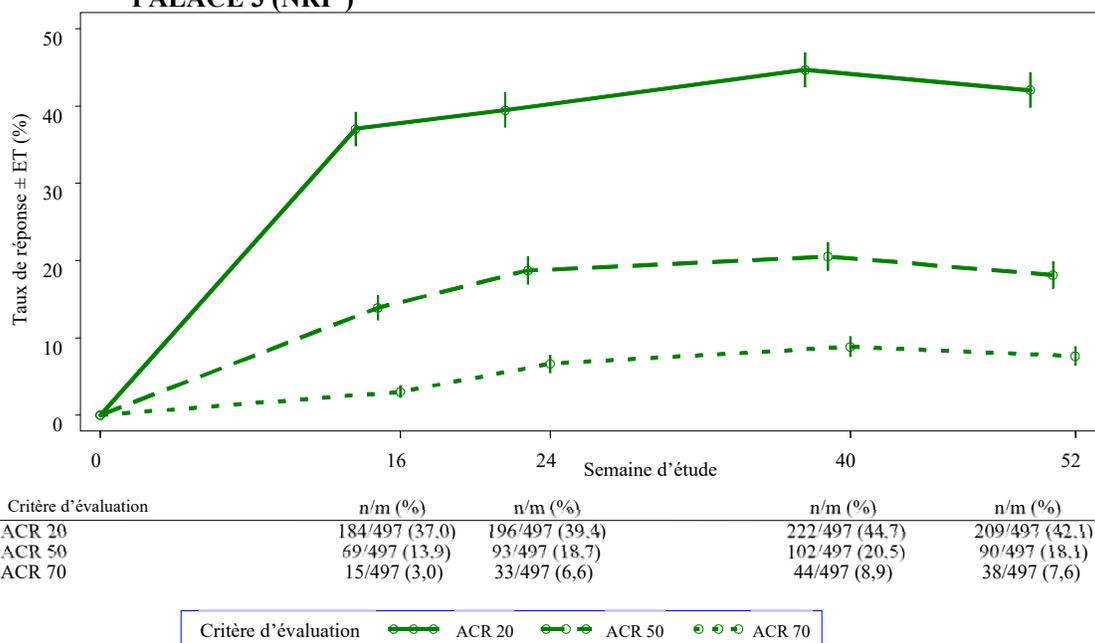
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ÉTUDES COMBINÉES	
	Placebo +/- DMARD N = 168	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 497
ACR 20^a								
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.

^a 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 %. Parmi les 497 patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75 %) patients ont intégré les études d'extension à long terme et, parmi ces derniers, 221 patients (59 %) étaient toujours sous traitement à la semaine 260. Les réponses ACR se sont maintenues tout au long des études d'extension à long terme en ouvert pendant une durée maximale de 5 ans.

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 apnémilast 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 apnémilast 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'apnémilast 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, dactylites et enthésites) et des manifestations cutanées du psoriasis ont été observées chez les patients traités par l'apnémilast. 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.

Les réponses cliniques se sont maintenues pour ces mêmes paramètres activité périphérique et manifestations cutanées du psoriasis dans les études d'extension en ouvert pendant une période de traitement d'une durée maximale de 5 ans.

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'Evaluation 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.

L'amélioration de la fonction physique, telle qu'évaluée par le score HAQ-DI, le domaine SF36v2PF et le score FACIT-fatigue, s'est maintenue dans les études d'extension en ouvert pendant une période de traitement d'une durée maximale de 5 ans.

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 ≥ 10 % de surface corporelle (SC) atteinte, qui avaient un score d'étendue et de sévérité du psoriasis (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , un score d'évaluation globale par le médecin (sPGA - *static Physician Global Assessment*) ≥ 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.

Après 52 semaines de traitement, les patients ont pu poursuivre l'aprémilast 30 mg en ouvert dans le cadre de l'extension à long terme des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, pour une durée de traitement totale de 5 ans au maximum (260 semaines).

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^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg deux fois par jour*	Placebo	APR 30 mg deux fois par jour*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Score sPGA^d Blanchi ou Presque Blanchi, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Variation en pourcentage de la SC atteinte^e (%) moyenne ± ET	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Variation du score EVA^f de prurit (mm), moyenne ± ET	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Variation du score DLQI^g, moyenne ± ET	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Variation du score SF-36 MCS^h, moyenne ± ET	-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.

^a FAS = *Full Analysis Set*.

^b LOCF = *Last Observation Carried forward* (dernière observation reportée).

^c PASI = score d'étendue et de sévérité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^d sPGA = évaluation globale par le médecin (*static Physician Global Assessment*).

^e SC = surface corporelle.

^f EVA = échelle visuelle analogique ; 0 = absence de prurit, 100 = prurit très sévère.

^g 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.

^h 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 deux fois par jour à la semaine 0 et re-randomisés pour recevoir l'APR 30 mg deux fois par jour de la semaine 32 à la semaine 52

	Temps d'évaluation	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 32	Patients ayant obtenu une réponse PASI 50 à la semaine 32
Variation en pourcentage du score PASI par rapport au score initial, moyenne (%) ± ET ^a	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
Variation du score DLQI par rapport au score initial, moyenne ± ET ^a	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
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 (%) ^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)

^a Inclut les patients re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg deux fois par jour ayant une valeur initiale et une valeur après l'inclusion lors de la semaine d'étude évaluée.

^b 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 deux fois par jour. 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 (≥ 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 l'aprémilast 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).

Parmi les 832 patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 443 (53 %) patients ont intégré les études d'extension en ouvert des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 et, parmi ces derniers, 115 patients (26 %) étaient toujours sous traitement à la semaine 260. Chez les

patients qui sont restés sous aprémilast au cours de l'extension en ouvert des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, les améliorations se sont généralement maintenues en termes de scores PASI, de surface cutanée atteinte, de prurit, d'atteinte des ongles et de la qualité de vie, pendant une durée maximale de 5 ans.

La tolérance à long terme de l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de psoriasis, a été évaluée pendant une durée de traitement totale de 5 ans au maximum. L'expérience acquise à long terme dans les études d'extension en ouvert menées avec l'aprémilast était généralement comparable à celle des études d'une durée de 52 semaines.

Maladie de Behçet

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans une étude de phase 3, multicentrique, randomisée et contrôlée *versus* placebo (RELIEF) chez des patients adultes atteints de la maladie de Behçet (MB) active avec des ulcères buccaux. Les patients avaient déjà été traités avec au moins un médicament non biologique pour la MB pour les ulcères buccaux et étaient éligibles à un traitement systémique. Un traitement concomitant pour la MB n'était pas autorisé. La population étudiée répondait aux critères du Groupe d'étude international (*International Study Group*, ISG) pour la MB, avec des antécédents de lésions cutanées (98,6 %), d'ulcères génitaux (90,3 %), de manifestations musculo-squelettiques (72,5 %), de manifestations oculaires (17,4 %), de manifestations du système nerveux central (9,7 %), de manifestations GI (9,2 %), d'épididymite (2,4 %) et d'atteinte vasculaire (1,4 %). Les patients atteints de MB sévère, définis comme ayant une atteinte active des principaux organes (par exemple méningo-encéphalite ou anévrisme des artères pulmonaires), étaient exclus.

Au total, 207 patients atteints de la MB ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (n = 104), soit un placebo (n = 103) pendant 12 semaines (phase contrôlée *vs* placebo) et, de la semaine 12 à 64, tous les patients ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (phase de traitement actif). L'âge des patients variait de 19 à 72 ans, avec un âge moyen de 40 ans. La durée moyenne de la MB était de 6,84 ans. Tous les patients avaient des antécédents d'ulcères buccaux récurrents avec au moins 2 ulcères buccaux lors de la sélection et de la randomisation : le nombre moyen d'ulcères buccaux à l'initiation était respectivement de 4,2 et de 3,9 dans les groupes aprémilast et placebo.

Le critère d'évaluation principal était l'aire sous la courbe (ASC) pour le nombre d'ulcères buccaux de l'initiation à la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient d'autres mesures des ulcères buccaux : échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur des ulcères buccaux, proportion de patients qui n'ont pas d'ulcères buccaux (réponse complète), temps jusqu'au début de la résolution des ulcères buccaux et proportion de patients ayant atteint la résolution des ulcères buccaux à la semaine 6 et qui n'ont pas d'ulcères buccaux à chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires pendant la phase de traitement de 12 semaines contrôlée *vs* placebo. Les autres critères d'évaluation comprenaient le score d'activité du syndrome de Behçet (BSAS), le formulaire d'activité actuelle de la MB (BDCAF), y compris le score de l'indice d'activité actuelle de la MB (BDCAI), la perception de l'activité de la maladie par le patient, la perception globale du clinicien de l'activité de la maladie et le questionnaire sur la qualité de vie de la MB (QdV MB).

Mesure des ulcères buccaux

L'aprémilast 30 mg deux fois par jour a entraîné une amélioration significative des ulcères buccaux, comme le démontre l'ASC pour le nombre d'ulcères buccaux de la référence à la semaine 12 ($p < 0,0001$), comparativement au placebo.

Des améliorations significatives dans d'autres mesures des ulcères buccaux ont été démontrées à la semaine 12.

Tableau 6. Réponse clinique des ulcères buccaux à la semaine 12 dans l'étude RELIEF (population ITT)

Critère d'évaluation ^a	Placebo N = 103	Aprémilast 30 mg 2x/j N = 104
ASC ^b pour le nombre d'ulcères buccaux de l'initiation à la semaine 12 (IM)	Moyenne des MC	Moyenne des MC 129,54
Changement par rapport à l'initiation dans la douleur des ulcères buccaux telle que mesurée par l'EVA ^c à la semaine 12 (MMRM)	Moyenne des MC	Moyenne des MC -42,7
Proportion de sujets ayant atteint la résolution des ulcères buccaux (absence d'ulcère buccal) à la semaine 6, et qui restent sans ulcère buccal à chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires au cours de la phase de traitement de 12 semaines contrôlée par placebo	4,9 %	29,8 %
Temps médian (en semaines) avant la résolution des ulcères buccaux pendant la phase de traitement contrôlée par placebo	8,1 semaines	2,1 semaines
Proportion de sujets présentant une réponse complète des ulcères buccaux à la semaine 12 (INR)	22,3 %	52,9 %
Proportion de sujets présentant une réponse partielle des ulcères buccaux ^d à la semaine 12 (INR)	47,6 %	76,0 %

ITT = intention de traiter ; MC = moindres carrés ; IM = imputation multiple ; MMRM = modèle à effets mixtes pour mesures répétées (mixed-effects model for repeated measures) ; INR = imputation des non-répondeurs ; 2x/j = deux fois par jour.

^a Valeur $p < 0,0001$ pour tous les aprémilast vs placebo.

^b ASC = aire sous la courbe.

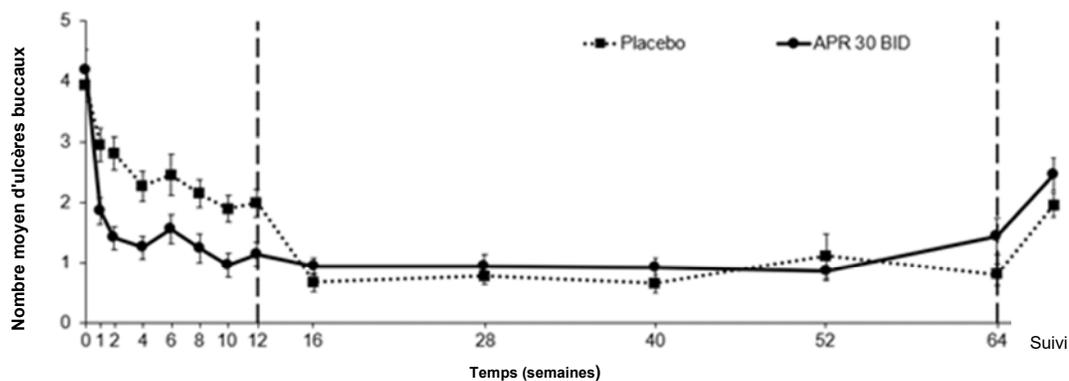
^c EVA = échelle visuelle analogique ; 0 = aucune douleur, 100 = la pire douleur possible.

^d Réponse partielle des ulcères buccaux = nombre d'ulcères buccaux réduits de $\geq 50\%$ après l'initiation (analyse exploratoire) ; valeur p nominale - $< 0,0001$.

Parmi les 104 patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 75 patients (environ 72 %) ont continué à suivre ce traitement à la semaine 64. Une réduction significative du nombre moyen d'ulcères buccaux et de la douleur liée aux ulcères buccaux a été observée dans le groupe de traitement de l'aprémilast 30 mg deux fois par jour comparativement au groupe de traitement du placebo à chaque visite, dès la semaine 1, jusqu'à la semaine 12 pour le nombre d'ulcères buccaux ($p \leq 0,0015$) et pour la douleur liée aux ulcères buccaux ($p \leq 0,0035$). Chez les patients qui ont été traités de façon continue avec l'aprémilast et qui sont restés dans l'étude, les améliorations des ulcères buccaux et la réduction de la douleur des ulcères buccaux se sont maintenues jusqu'à la semaine 64 (figures 2 et 3).

Parmi les patients initialement randomisés à l'aprémilast 30 mg deux fois par jour qui sont restés dans l'étude, les proportions de patients ayant obtenu une réponse complète et une réponse partielle des ulcères buccaux se sont maintenues jusqu'à la semaine 64 (53,3 % et 76,0 % respectivement).

Figure 2. Nombre moyen d'ulcères buccaux par point temporel jusqu'à la semaine 64 (population ITT ; DO)



Semaines	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Suivi
Placebo, n (moyenne)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 2x/j n (moyenne)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

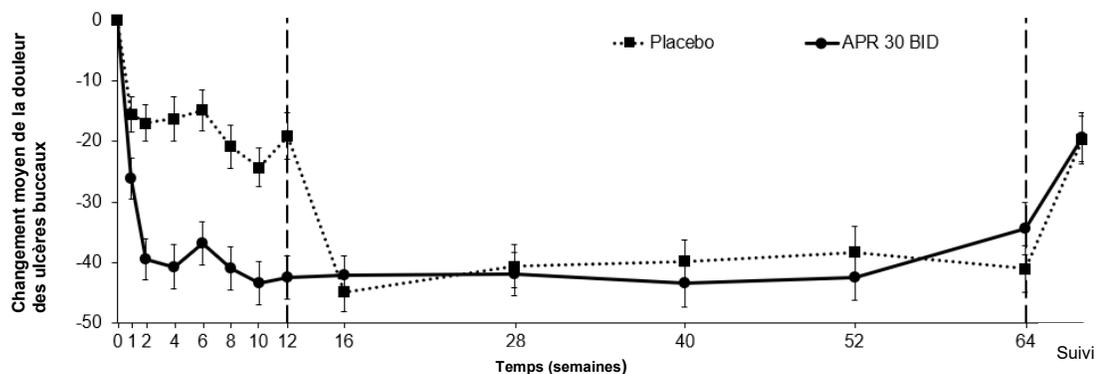
ITT = en Intention de Traiter (intent-to-treat) ; DO = Données Observées.

APR 30 BID= aprémilast 30 mg deux fois par jour.

Remarque : placebo ou APR 30 BID indique le groupe de traitement dans lequel les patients ont été randomisés. Les patients du groupe de traitement placebo sont passés à l'APR 30 BID à la semaine 12.

Le point temporel du suivi a eu lieu 4 semaines après que les patients avaient terminé la semaine 64 ou 4 semaines après que les patients avaient arrêté le traitement avant la semaine 64.

Figure 3. Changement moyen de la douleur des ulcères buccaux par rapport à la référence sur une échelle visuelle analogique, par point temporel jusqu'à la semaine 64 (population ITT ; DO)



Semaines	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Suivi
Placebo, n (moyenne)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 2x/j n (moyenne)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 BID = aprémilast 30 mg deux fois par jour ; ITT = en Intention de Traiter (intent to treat) ; DO = Données Observées

Remarque : placebo ou APR 30 BID indique le groupe de traitement dans lequel les patients ont été randomisés. Les patients du groupe de traitement placebo sont passés à l'APR 30 BID à la semaine 12.

Le point temporel du suivi a eu lieu 4 semaines après que les patients avaient terminé la semaine 64 ou 4 semaines après que les patients avaient arrêté le traitement avant la semaine 64.

Améliorations de l'activité globale de la maladie de Behçet

Comparativement au placebo, l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, a entraîné une réduction significative de l'activité globale de la maladie, comme le démontre le changement moyen à la semaine 12 par rapport à l'initiation dans le BSAS ($p < 0,0001$) et le BDCAF (BDCAI, perception de l'activité de la maladie par le patient et perception globale du clinicien de l'activité de la maladie ; valeurs $p \leq 0,0335$ pour les trois composantes).

Chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour et qui sont restés dans l'étude, les améliorations (changement moyen par rapport à l'initiation) du BSAS et du BDCAF se sont maintenues à la semaine 64.

Améliorations de la qualité de vie

L'aprémilast 30 mg deux fois par jour, comparativement au placebo, a entraîné une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie (QdV) à la semaine 12, comme le démontre le questionnaire sur la QdV de la MB ($p = 0,0003$).

Chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour qui sont restés dans l'étude, l'amélioration de la QdV de la MB s'est maintenue à la semaine 64.

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 (Vd) 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 ($CI_{50} > 50 \mu M$) *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 ($CI_{50} > 10 \mu M$) 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_{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_{max} de l'aprémilast ont été augmentées d'environ 89 % et 42 % 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 ≥ 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 (NOEL) sur la fertilité femelle était de 10 mg/kg/jour (1,0 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 NOEL 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 ≥ 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^e jour de gestation (JG) au 20^e 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 ≥ 80 mg/kg/jour ($\geq 4,0$ 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^e 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 NOEL 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 carcinogénicité 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 doses 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

Poly (alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)

Les comprimés de 20 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune (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

3 ans.

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

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimés pelliculés (étui d'initiation)

Plaquettes en PVC/aluminium contenant 27 comprimés pelliculés (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés chacune, conditionnées en boîtes de 56 comprimés 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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimés pelliculés (étui d'initiation)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/981/002 – boîte de 56 comprimés

EU/1/14/981/003 – boîte de 168 comprimés

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

Date de première autorisation : 15 janvier 2015

Date du dernier renouvellement : 23 août 2019

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. FABRICANTS RESPONSABLES 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 SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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.

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

Étui portefeuille contenant les plaquettes d'initiation du traitement de 2 semaines

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Otezla 10 mg, comprimés pelliculés
Otezla 20 mg, comprimés pelliculés
Otezla 30 mg, comprimés pelliculés
aprémilast

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg ou 30 mg d'aprémilast.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Étui d'initiation du traitement

Chaque boîte de 27 comprimés pelliculés pour 2 semaines de traitement contient :
4 comprimés pelliculés de 10 mg
4 comprimés pelliculés de 20 mg
19 comprimés pelliculés de 30 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Semaine 1

Semaine 2

Jour 1 - Jour 7

Jour 8 - Jour 14

Soleil comme symbole pour la dose du matin

Lune comme symbole pour la dose du soir

Se reporter à l'étui portefeuille pour connaître la dose quotidienne

QR code à intégrer

www.otezla-cu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

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

EU/1/14/981/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDES

Plaquette (Mentions imprimées directement sur l'étui portefeuille contenant la plaquette vierge).

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Otezla 10 mg comprimés

Otezla 20 mg comprimés

Otezla 30 mg comprimés

aprémilast

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

Amgen

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

QR code à intégrer
www.otezla-eu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

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

EU/1/14/981/002 56 comprimés pelliculés
EU/1/14/981/003 168 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Otezla 30 mg

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

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Otezla 30 mg comprimés
aprémilast

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

Amgen

3. DATE DE PÉREMPTION

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

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 actif** – 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 chronique 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 », le « méthotrexate » ou le « psoralène ».
- **Maladie de Behçet (MB)** – pour traiter les ulcères de la bouche qui sont un symptôme courant chez les personnes atteintes de cette maladie.

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.

Qu'est-ce que la maladie de Behçet

La maladie de Behçet est un type rare de maladie inflammatoire qui touche de nombreuses parties du corps. Le symptôme le plus courant est celui des ulcères dans la bouche.

Comment agit Otezla

En général, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et la maladie de Behçet 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, au psoriasis et à la maladie de Behçet 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.

Dans la maladie de Behçet, le traitement avec Otezla réduit le nombre d'ulcères buccaux et peut les arrêter complètement. Il peut également réduire la douleur associée.

Il a également été observé qu'Otezla améliore la qualité de vie des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Behçet. 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.

Dépression et pensées suicidaires

Avertissez votre médecin avant de commencer à prendre Otezla si vous avez une dépression qui s'aggrave avec des pensées suicidaires.

Vous ou votre aidant devez également informer immédiatement votre médecin de tout changement de comportement ou d'humeur, de tout sentiment de dépression et de toute pensée suicidaire que vous pourriez avoir après avoir pris Otezla.

Problèmes rénaux sévères

Si vous avez des problèmes rénaux sévères, votre dose sera différente - voir rubrique 3.

Si vous êtes en insuffisance de poids

Parlez à votre médecin pendant que vous prenez Otezla si vous perdez du poids sans le vouloir.

Problèmes intestinaux

Si vous présentez une diarrhée, des nausées ou des vomissements sévères, parlez-en à votre médecin.

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

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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.

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) d'une intolérance à 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 devez 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)	Ne prenez pas de dose	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
Jour 4	20 mg (comprimés marron)	20 mg (comprimés marron)	40 mg
Jour 5	20 mg (comprimés marron)	30 mg (comprimés beiges)	50 mg
À partir du jour 6	30 mg (comprimés beiges)	30 mg (comprimés beiges)	60 mg

Patients ayant des problèmes de reins sévères

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

- Otezla est pris par voie orale.
- 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 dose double 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.

Effets secondaires graves – dépression et pensées suicidaires

Informez immédiatement votre médecin de tout changement de comportement ou d'humeur, de tout sentiment de dépression, de toute pensée suicidaire ou de tout comportement suicidaire (ce qui est peu fréquent).

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

- diarrhée ;
- nausées ;
- céphalées, migraines ou céphalées de tension ;
- infections des voies respiratoires supérieures telles que rhume, nez qui coule, infection des sinus.

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

Effets indésirables à fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- réaction allergique sévère (pouvant comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue, ou de la gorge qui peut provoquer des difficultés pour respirer ou avaler).

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, vous avez peut-être un risque plus élevé de complications de type diarrhée, nausées et vomissements sévères. Si vos problèmes intestinaux deviennent sévères, parlez-en à votre médecin.

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, sur l'étui ou sur 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.

- Otezla 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'aprémilast.
- Otezla 20 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'aprémilast.
- Otezla 30 mg comprimés pelliculés : 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 : poly (alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), 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 pelliculés : 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 pelliculés de 30 mg.
- La boîte standard pour trois mois de traitement contient 168 comprimés pelliculés de 30 mg.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

Fabricant

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765735

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Genesis Biopharma România SRL
Tel: +4021 403 4074

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées et actualisées sur ce médicament sont disponibles en scannant avec un smartphone le QR code figurant sur l'emballage extérieur. Les mêmes informations sont également disponibles à l'adresse suivante: www.otezla-eu-pil.com.

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