

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrZORYVE®

Crème de roflumilast

Crème, 0,15 % et 0,3 % p/p, topique

Mousse de roflumilast

Mousse, 0,3 % p/p, topique

Norme interne

Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4)

Arcutis Canada, Inc.
5200 Yonge St., 2nd Floor
North York (Ontario) M2N 5P6

Date d'autorisation initiale :
7 novembre 2023

Date de révision :
12 novembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 292646

© 2025 Arcutis Biotherapeutics, Inc. Tous droits réservés.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	11/2025
1 Indications, 1.1 Enfants	11/2025
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	11/2025
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	11/2025
1 Indications, 1.1 Enfants	03/2025
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	03/2025
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	03/2025
1 Indications, 1.1 Enfants	10/2024
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	10/2024
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	10/2024

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise	6
5 SURDOSE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	7

7.1.1	Femmes enceintes	7
7.1.2	Femmes qui allaitent	7
7.1.3	Enfants	8
7.1.4	Personnes âgées	9
8	EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1	Aperçu des effets indésirables	9
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.4	Interactions médicament-médicament.....	15
9.5	Interactions médicament-aliment.....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action	16
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	21
14.1	Études cliniques par indication.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		40
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Psoriasis en plaques

ZORYVE® (crème de roflumilast, 0,3 %) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis en plaques, y compris le traitement du psoriasis dans les zones intertrigineuses, chez les patients âgés de 12 ans et plus.

ZORYVE® (mousse de roflumilast, 0,3 %) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Dermatite atopique

ZORYVE® (crème de roflumilast, 0,15 %) est indiqué pour le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Dermatite séborrhéique

ZORYVE® (mousse de roflumilast, 0,3 %) est indiqué pour le traitement topique de la dermatite séborrhéique chez les patients âgés de 9 ans et plus.

1.1 Enfants

Psoriasis en plaques

Enfants (12 à < 18 ans) : Les données soumises portant sur l'innocuité et l'efficacité de la crème ZORYVE à 0,3 % et de la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont très limitées. Santé Canada a autorisé des indications de la crème ZORYVE à 0,3 % et de la mousse ZORYVE à 0,3 % pour cette population principalement d'après une extrapolation des données obtenues chez les adultes (voir [7.1.3 Enfants](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur la crème ZORYVE à 0,3 % ou la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les enfants de moins de 12 ans et n'a donc pas autorisé l'utilisation de la crème ZORYVE à 0,3 % ou de la mousse ZORYVE à 0,3 % dans le traitement du psoriasis en plaques pour cette population.

Dermatite atopique

Enfants (6 à < 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la crème ZORYVE à 0,15 % chez les enfants de 6 à < 18 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé l'utilisation de la crème ZORYVE à 0,15 % dans le traitement de la dermatite atopique pour cette population.

Dermatite séborrhéique

Enfants (9 à < 18 ans) : Les données soumises portant sur l'innocuité et l'efficacité de ZORYVE chez les patients âgés de 9 à 17 ans sont limitées. Santé Canada a autorisé une indication de la mousse ZORYVE à 0,3 % pour cette population principalement d'après une extrapolation des données obtenues chez les

adultes (voir [7.1.3 Enfants](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants (< 9 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les enfants de moins de 9 ans et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Dans des essais pivots, l'efficacité et l'innocuité chez les sujets de 65 ans et plus se sont révélées comparables à celles observées chez les adultes de moins de 65 ans (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ZORYVE est contre-indiqué chez les patients :

- qui sont atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (Child-Pugh B ou C) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#));
- qui sont hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sans objet.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Appliquer ZORYVE sur les zones touchées, une fois par jour.

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients gériatriques, les patients atteints d'insuffisance rénale ou les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Appliquer ZORYVE par voie topique une fois par jour sur les zones de peau touchées et faire pénétrer complètement. Se laver les mains après l'application, sauf si les mains sont traitées.

Si l'emploi de ZORYVE est jugé médicalement nécessaire pendant l'allaitement, l'appliquer sur la plus petite surface de peau possible et pendant la période la plus courte possible. Ne pas appliquer ZORYVE directement sur le mamelon ou l'aréole pour éviter une exposition directe du nourrisson (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

ZORYVE est destiné à un usage topique uniquement et non à un usage ophtalmique, oral ou intravaginal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

4.5 Dose omise

Informez les patients que s'ils oublient d'utiliser ZORYVE comme indiqué, ils peuvent sauter l'application oubliée et reprendre leur horaire habituel le jour suivant.

5 SURDOSE

Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques concernant les signes et symptômes d'une surdose de ZORYVE. Si un surplus de ZORYVE a été appliqué, l'excédent doit être essuyé.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème : 3 mg de roflumilast par gramme (0,3 %) de crème blanche à blanc cassé Crème : 1,5 mg de roflumilast par gramme (0,15 %) de crème blanche à blanc cassé	alcool cétostéarylique, eau purifiée, éther d'éthylène glycol monoéthylique, hexylène glycol, hydroxyde de sodium, méthylparabène, palmitate d'isopropyle, phosphate de cétéareth-10, phosphate de cétéaryle, propylparaben et vaseline blanche De l'acide chlorhydrique peut avoir été ajouté pour ajuster le pH.
Topique	Mousse : 3 mg de roflumilast par gramme (0,3 %) de mousse blanche à blanc cassé	alcool cétostéarylique, eau purifiée, éther d'éthylène glycol monoéthylique, hexylène glycol, hydroxyde de sodium, méthylparabène, palmitate d'isopropyle, phosphate de cétéareth-10, phosphate de cétéaryle, propylparaben et vaseline blanche De l'acide chlorhydrique peut avoir été ajouté pour ajuster le pH. La mousse ZORYVE est conditionnée dans une canette en aluminium sous pression avec agents propulseurs (butane, isobutane et propane).

La crème ZORYVE contient 0,15 % ou 0,3 % de roflumilast (p/p) dans une crème blanche à blanc cassé et est fournie dans des tubes en aluminium de 5 g (échantillon pour le médecin) et de 60 g.

La mousse ZORYVE contient 0,3 % de roflumilast (p/p) dans une mousse blanche à blanc cassé et est fournie dans des canettes en aluminium sous pression de 25 g (échantillon pour le médecin) et de 60 g.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ZORYVE est destiné à un usage topique uniquement et non à un usage ophtalmique, oral ou intravaginal.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

ZORYVE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Une légère réduction de la fertilité des mâles a été observée conjointement à une toxicité pour l'épididyme chez les rats ayant reçu une dose orale de 1,8 mg/kg/jour (environ 2,2 et 8,8 fois l'exposition humaine au roflumilast non lié et au N-oxyde de roflumilast, respectivement, lorsque le roflumilast était administré par voie orale). Cependant, une étude sur la spermatogenèse chez l'humain a été menée pour évaluer l'innocuité reproductive de 500 mcg de roflumilast par voie orale chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé. Aucun effet indésirable du traitement n'a été constaté quant aux paramètres du système reproducteur masculin, y compris les hormones reproductrices (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ZORYVE ne doit pas être utilisé pendant le travail et l'accouchement. Aucune étude chez l'homme n'a étudié les effets du ZORYVE sur le travail prématuré ou le travail à terme; cependant, des études animales ont montré que le roflumilast administré par voie orale perturbait le processus de travail et d'accouchement chez la souris.

Il n'existe pas d'études appropriées et bien contrôlées portant sur le roflumilast administré par voie orale ou topique à des femmes enceintes. Le risque pour l'humain est inconnu.

Des études chez l'animal portant sur le roflumilast administré par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses supérieures à la dose humaine recommandée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

ZORYVE doit être utilisé chez les femmes qui allaitent seulement si le traitement est jugé nécessaire sur le plan médical, compte tenu du risque possible pour le bébé. Pour réduire au minimum l'exposition potentielle du nourrisson allaité par le lait maternel, utiliser ZORYVE sur la plus petite surface de peau

et pendant la durée la plus courte possible pendant l'allaitement. Conseiller aux femmes qui allaitent de ne pas appliquer ZORYVE directement sur le mamelon ou l'aréole pour éviter une exposition directe du nourrisson.

Il n'existe aucune information concernant la présence de roflumilast administré par voie topique dans le lait maternel, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait.

Le roflumilast administré par voie orale et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates en lactation. L'excrétion du roflumilast et/ou de ses métabolites dans le lait maternel chez l'humain est probable. Les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé, le besoin clinique de ZORYVE pour la mère, tout effet indésirable potentiel sur le nourrisson allaité provenant du ZORYVE ou de l'affection sous-jacente de la mère, doivent être pris en compte.

7.1.3 Enfants

Psoriasis en plaques

Enfants (12 à < 18 ans) : En raison des données limitées dont on dispose dans ce groupe d'âge, Santé Canada a autorisé des indications de la crème ZORYVE à 0,3 % et de la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les enfants principalement d'après une extrapolation des données obtenues chez les adultes. Aucun signe d'un profil d'effets indésirables significativement différent n'a été observé chez les patients âgés de 12 à 17 ans par rapport aux adultes (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la crème ZORYVE à 0,3 % et de la mousse ZORYVE à 0,3 % dans le traitement du psoriasis en plaques chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir [1.1 Enfants](#)). Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de la crème ZORYVE à 0,3 % ni de la mousse ZORYVE à 0,3 % dans le traitement du psoriasis en plaques dans cette population.

Dermatite atopique

Enfants (6 à < 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la crème ZORYVE à 0,15 % chez les enfants âgés de 6 à < 18 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé l'utilisation de la crème ZORYVE à 0,15 % dans le traitement de la dermatite atopique pour cette population (voir [1.1 Enfants](#)).

Dermatite séborrhéique

Enfants (9 à < 18 ans) : En raison des données limitées dont on dispose dans ce groupe d'âge, Santé Canada a autorisé une indication de la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les enfants principalement d'après une extrapolation des données obtenues chez les adultes. Aucun signe d'un profil d'effets indésirables significativement différent n'a été observé chez les patients âgés de 9 à 17 ans par rapport aux adultes (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants (< 9 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les patients pédiatriques âgés de moins de 9 ans n'ont pas été établies (voir [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Psoriasis en plaques

Un total de 70 sujets âgés de 65 ans et plus atteints de psoriasis du corps ont été exposés à la crème ZORYVE à 0,3 % dans les deux essais cliniques contrôlés par excipient d'une durée de 8 semaines. Un total de 56 sujets âgés de 65 ans et plus atteints de psoriasis du cuir chevelu et du corps ont été exposés à la mousse ZORYVE à 0,3 % dans les essais cliniques contrôlés. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets de moins de 65 ans. Néanmoins, une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées ne peut être exclue. D'après les données dont on dispose sur le roflumilast, aucune modification posologique chez les patients gériatriques n'est justifiée (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières, Personnes âgées](#)).

Dermatite atopique

Parmi les 885 patients atteints de dermatite atopique et traités par la crème ZORYVE à 0,15 % dans les deux essais cliniques contrôlés par excipient d'une durée de 4 semaines, un total de 44 sujets (5 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets de moins de 65 ans. Néanmoins, une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées ne peut être exclue (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières, Personnes âgées](#)).

Dermatite séborrhéique

Un total de 66 sujets âgés de 65 ans et plus atteints de dermatite séborrhéique ont été exposés à la mousse ZORYVE à 0,3 % dans les essais cliniques contrôlés. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets de moins de 65 ans. Néanmoins, une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées ne peut être exclue. D'après les données dont on dispose sur le roflumilast, aucune modification posologique chez les patients gériatriques n'est justifiée (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament les plus courants qui ont été rapportés dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 12 ans et plus et traités par la crème ZORYVE à 0,3 % ou par la mousse ZORYVE à 0,3 % sont la diarrhée, les nausées et les maux de tête.

Les effets indésirables du médicament les plus courants qui ont été rapportés dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de dermatite atopique âgés de 6 ans et plus et traités par la crème ZORYVE à 0,15 % sont les maux de tête et les nausées.

Les effets indésirables du médicament les plus courants qui ont été rapportés dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de dermatite séborrhéique âgés de 9 ans et plus et traités par la mousse ZORYVE à 0,3 % sont la rhinopharyngite, les nausées et les maux de tête.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique

courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Psoriasis en plaques

Crème à 0,3 %

Dans deux essais multicentriques, randomisés, en double insu et contrôlés par excipient (DERMIS-1 et DERMIS-2), 877 sujets (dont 14 étaient âgés de 12 à 17 ans et 106 étaient âgés de 65 ans ou plus) atteints de psoriasis en plaques du corps ont été traités par la crème ZORYVE à 0,3 % ou par un excipient une fois par jour pendant 8 semaines. La proportion de sujets ayant abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable a été de 1,0 % parmi ceux traités par la crème ZORYVE à 0,3 % et de 1,3 % parmi ceux recevant l'excipient. Les effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par ZORYVE dans les essais cliniques sont répertoriés dans le tableau 2.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par la crème ZORYVE à 0,3 % pendant 8 semaines

	ZORYVE n = 576 (%)	Excipient n = 305 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	18 (3,1)	0
Nausée	7 (1,2)	2 (0,7)
Infections et Infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (1,0)	1 (0,3)
Infection urinaire	6 (1,0)	2 (0,7)
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	14 (2,4)	3 (1,0)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	8 (1,4)	2 (0,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Douleur au site d'application	6 (1,0)	1 (0,3)

Chez les 594 patients qui ont poursuivi le traitement par la crème ZORYVE à 0,3 % pendant une période allant jusqu'à 64 semaines dans des études de prolongation menées en mode ouvert, le profil des effets indésirables était semblable à celui observé dans les études contrôlées par excipient.

Enfants (12 à < 18 ans) : L'emploi de la crème ZORYVE à 0,3 % dans ce groupe d'âge s'est limité à deux essais d'innocuité et d'efficacité contrôlés par excipient de 8 semaines au cours desquels 8 patients âgés de 12 à 17 ans ont reçu la crème ZORYVE à 0,3 % (1,4 % des patients traités par la crème ZORYVE). Dix-huit adolescents ont été traités par la crème ZORYVE à 0,3 % dans des études de 2 et de 24 semaines menées en mode ouvert. Aucun signe d'un profil d'effets indésirables significativement différent n'a été observé chez les patients âgés de 12 à 17 ans par rapport aux adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Mousse à 0,3 %

Dans deux essais multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par excipient, 734 participants (dont 12 étaient âgés de 12 à 17 ans et 82 étaient âgés de 65 ans ou plus) atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps ont été traités par la mousse ZORYVE ou par une mousse d'excipient une fois par jour pendant 8 semaines. La proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable a été de 2,1 % parmi ceux traités par la mousse ZORYVE à 0,3 % et de 1,6 % parmi ceux recevant l'excipient. Les effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par ZORYVE dans les essais cliniques sont répertoriés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par la mousse ZORYVE à 0,3 % pendant 8 semaines

	ZORYVE n = 479 (%)	Excipient n = 255 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	12 (2,5)	4 (1,6)
Nausée	8 (1,7)	0 (0)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	6 (1,3)	2 (0,8)
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	15 (3,1)	3 (1,2)

Enfants (12 à < 18 ans) : L'emploi de la mousse ZORYVE dans ce groupe d'âge s'est limité à deux essais d'innocuité et d'efficacité contrôlés par excipient de 8 semaines au cours desquels 8 patients âgés de 12 à 17 ans ont reçu la mousse ZORYVE (1,7 % des patients traités par ZORYVE). Sept adolescents ont été traités par la mousse ZORYVE dans une étude de 8 semaines menée en mode ouvert. Aucun signe d'un profil d'effets indésirables significativement différent n'a été observé chez les patients âgés de 12 à 17 ans par rapport aux adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Dermatite atopique

Dans deux essais multicentriques, randomisés, en double insu et contrôlés par excipient (INTEGUMENT-1 et INTEGUMENT-2), 1336 sujets (dont 614 étaient âgés de 6 à 17 ans et 65 étaient âgés de 65 ans ou plus) atteints de dermatite atopique ont été traités par la crème ZORYVE à 0,15 % ou par un excipient une fois par jour pendant 4 semaines. La proportion de sujets ayant abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable a été de 1,6 % parmi ceux traités par la crème ZORYVE à 0,15 % et de 1,1 % parmi ceux recevant l'excipient. Les effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par ZORYVE dans les essais cliniques sont répertoriés dans le tableau 4.

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par la crème ZORYVE à 0,15 % pendant 4 semaines

	ZORYVE n = 885 (%)	Excipient n = 451 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	13 (1,5)	2 (0,4)
Nausée	17 (1,9)	2 (0,4)
Vomissement	13 (1,5)	2 (0,4)
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	26 (2,9)	4 (0,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Douleur au site d'application	13 (1,5)	3 (0,7)

Le profil des effets indésirables était semblable à celui observé dans les essais contrôlés par excipient chez les 657 sujets atteints de dermatite atopique qui ont poursuivi le traitement par la crème ZORYVE à 0,15 % appliquée une fois par jour ou deux fois par semaine pendant jusqu'à 56 semaines dans une étude de prolongation menée en mode ouvert.

Enfants (6 à < 18 ans) : L'emploi de la crème ZORYVE à 0,15 % dans ce groupe d'âge comprenait 406 patients âgés de 6 à 17 ans participant à deux essais d'innocuité et d'efficacité contrôlés par excipient de 4 semaines (45,9 % patients traités par ZORYVE) et 481 patients participant à une étude de prolongation en mode ouvert, dont 104 ont été traités pendant 52 semaines. Aucun signe d'un profil d'effets indésirables significativement différent n'a été observé chez les patients âgés de 6 à 17 ans par rapport aux adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Dermatite séborrhéique

Dans deux essais multicentriques, randomisés, en double insu et contrôlés par excipient, 683 sujets (dont 32 étaient âgés de 9 à 17 ans et 98 étaient âgés de 65 ans ou plus) atteints de dermatite séborrhéique ont été traités par la mousse ZORYVE ou par un excipient une fois par jour pendant 8 semaines. La proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable a été de 0,9 % parmi ceux traités par la mousse ZORYVE et de 2,2 % parmi ceux recevant l'excipient. Les effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par la mousse ZORYVE dans les essais cliniques sont répertoriés dans le tableau 5.

Tableau 5 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par la mousse ZORYVE à 0,3 % pendant 8 semaines

	ZORYVE n = 458 (%)	Excipient n = 225 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	6 (1,3)	0 (0)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	7 (1,5)	1 (0,4)

	ZORYVE n = 458 (%)	Excipient n = 225 (%)
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	5 (1,1)	0 (0)

Chez les 408 patients qui ont poursuivi le traitement par la mousse ZORYVE pendant une période de 24 à 52 semaines dans l'étude de prolongation menée en mode ouvert, le profil des effets indésirables était semblable à celui observé dans les études contrôlées par excipient.

Enfants (9 à < 18 ans) : L'emploi de la mousse ZORYVE dans ce groupe d'âge s'est limité à un essai d'innocuité et d'efficacité contrôlé par excipient de 8 semaines au cours duquel 17 patients âgés de 9 à 17 ans ont reçu la mousse ZORYVE (5,6 % des patients traités par ZORYVE). Vingt-trois patients pédiatriques ont été traités par la mousse ZORYVE dans des études menées en mode ouvert d'une durée allant jusqu'à 52 semaines. Aucun signe d'un profil d'effets indésirables significativement différent n'a été observé chez les patients âgés de 9 à 17 ans par rapport aux adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Description de certains résultats d'essais cliniques

Diarrhée

Dix-sept des dix-huit cas de diarrhée signalés chez les patients traités par la crème ZORYVE à 0,3 % dans les essais DERMIS-1 et DERMIS-2 étaient légers, et le dix-huitième était modéré. La majorité des cas sont survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et se sont résolus avec le temps avec la poursuite de l'administration du médicament. Aucun cas n'a conduit à l'arrêt ou à l'interruption du traitement.

Neuf des douze cas de diarrhée signalés chez les patients traités par la mousse ZORYVE à 0,3 % dans les essais cliniques contrôlés par excipient sur le psoriasis étaient légers, et trois cas étaient modérés. La majorité des cas sont survenus au cours de la première semaine de traitement et se sont résolus au fil du temps avec la poursuite de l'administration du médicament. Un cas a nécessité l'interruption du traitement, et 3 cas ont conduit à l'arrêt du traitement.

Perte de poids

Lorsque le poids corporel a été mesuré chez les patients atteints de psoriasis en plaques du corps participant aux essais cliniques, la proportion de patients ayant perdu 5 % ou plus de leur poids corporel à la Semaine 8 dans les essais DERMIS-1 et DERMIS-2 était de 4 % dans le groupe roflumilast, comparativement à 2,3 % dans le groupe excipient. Chez les patients ayant poursuivi l'application de la crème de roflumilast à 0,3 % dans les études de prolongation en mode ouvert, cette proportion est passée à 9,5 % à 28 semaines et à 13,4 % à 52 semaines de traitement. Dans les essais cliniques contrôlés par excipient au cours desquels l'emploi de la mousse ZORYVE à 0,3 % a été étudié chez des patients atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps, la proportion de patients ayant perdu 5 % ou plus de leur poids corporel dans le groupe roflumilast a été de 5,3 %, comparativement à 2,3 % dans le groupe excipient, des résultats semblables à ceux observés dans les essais DERMIS-1 et DERMIS-2. Dans les essais cliniques en mode ouvert, contrôlés et à long terme au cours desquels l'emploi de la crème de roflumilast à 0,15 % a été étudié chez des patients atteints de dermatite atopique, la proportion de patients ayant perdu 5 % ou plus de leur poids corporel dans le groupe roflumilast était semblable à celle observée dans les essais cliniques sur le psoriasis en plaques.

Mal de tête

Des maux de tête ont été signalés chez 1,1 % des patients atteints de dermatite séborrhéique ayant reçu la mousse ZORYVE à 0,3 %, comparativement à aucun cas dans le groupe excipient. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps, la proportion ayant signalé des maux de tête a été de 3,1 % dans le groupe traité par la mousse ZORYVE à 0,3 %, comparativement à 1,2 % dans le groupe excipient. Tous les cas de maux de tête ont été légers ou modérés. Un patient a arrêté le traitement à cause de maux de tête.

Nausée

Des nausées ont été signalées chez 6 (1,3 %) patients atteints de dermatite séborrhéique et chez 8 (1,7 %) patients atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps ayant reçu la mousse ZORYVE, comparativement à aucun cas dans le groupe excipient. La majorité des cas ont été légers, sont apparus au cours des 2 premières semaines de traitement et se sont résorbés au fil du temps avec la poursuite du traitement. Un patient atteint de psoriasis du cuir chevelu et du corps a abandonné le traitement à cause de nausées, et deux cas ont nécessité l'interruption du traitement.

Administration orale du roflumilast dans le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique

Effets cardiovasculaires

Dans des essais cliniques sur le roflumilast administré par voie orale, des cas d'arythmie supraventriculaire, incluant la fibrillation auriculaire, ont été signalés comme un effet fréquent (> 1 %).

Effets neurologiques

Dans des essais cliniques sur le roflumilast administré par voie orale, un nombre accru d'effets neurologiques, comme des étourdissements, des céphalées et des tremblements, ont été signalés chez les patients traités par le roflumilast, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo.

Effets psychiatriques

Dans des essais cliniques sur le roflumilast administré par voie orale, un nombre accru d'effets psychiatriques, comme l'anxiété, la dépression et l'insomnie ou des troubles du sommeil, ont été signalés chez les patients traités par le roflumilast, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Psoriasis en plaques

L'insomnie a été signalée comme effet indésirable chez moins de 1 % des patients traités par la mousse ZORYVE à 0,3 %.

Dermatite atopique

L'insomnie a été signalée comme effet indésirable chez moins de 1 % des patients traités par la crème ZORYVE à 0,15 %.

Dermatite séborrhéique

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez moins de 1 % des patients traités par la mousse ZORYVE : diarrhée et insomnie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Des études *in vitro* et des études cliniques sur les interactions médicamenteuses suggèrent que la biotransformation du roflumilast en son métabolite N-oxyde est médiée par le CYP1A2 et le CYP3A4. Le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast sont tous deux dotés d'une activité intrinsèque inhibitrice à l'endroit de la PDE4. Par conséquent, la coadministration de roflumilast avec des inhibiteurs systémiques du CYP1A2 et/ou du CYP3A4 peut augmenter l'exposition générale au roflumilast et entraîner une augmentation des effets indésirables (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments qui inhibent les enzymes du cytochrome P450 (CYP)

La coadministration de roflumilast avec des inhibiteurs systémiques du CYP3A4 (p. ex., l'érythromycine et le kétoconazole), des inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex., la fluvoxamine) ou des inhibiteurs doubles qui inhibent simultanément le CYP3A4 et le CYP1A2 (p. ex., l'énoxacine, la cimétidine) peut augmenter l'exposition générale au roflumilast. Si ces produits sont administrés concomitamment avec ZORYVE, il faut avertir les patients de la possible augmentation du risque de réactions indésirables.

Le choix des médicaments apparaissant dans le tableau 6 est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses avec le roflumilast administré par voie orale, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

Tableau 6 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Érythromycine	T/EC	↑ itPDE4 de 9 %	Lorsque ZORYVE est coadministré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, aviser les patients de la possible augmentation du risque de réactions indésirables.
Kétoconazole	T/EC	↑ itPDE4 de 9 %	
Fluvoxamine	T/EC	↑ itPDE4 de 59 %	Lorsque ZORYVE est coadministré avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2, aviser les patients de la possible augmentation du risque de réactions indésirables.
Énoxacine	T/EC	↑ itPDE4 de 25 %	Lorsque ZORYVE est coadministré avec des inhibiteurs du CYP3A4/CYP1A2, aviser les patients de la possible augmentation du risque de réactions indésirables.
Cimétidine	T/EC	↑ itPDE4 de 47 %	

Légende : T = Théorique; EC = Essai clinique; itPDE4 = inhibition totale de PDE4

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies, car elles ne s'appliquent pas aux produits topiques.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le roflumilast et son métabolite actif (le N-oxyde de roflumilast) sont des inhibiteurs sélectifs de la PDE4. L'activité d'inhibition de la PDE4 par le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast (une importante enzyme qui métabolise l'adénosine monophosphate cyclique-3',5' [AMP cyclique ou cAMP]) entraîne une augmentation des taux de l'AMP cyclique intracellulaire. Le roflumilast est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui, lorsqu'il est appliqué par voie topique, exerce son action thérapeutique par l'intermédiaire de l'inhibition de la PDE4 et l'inhibition subséquente des marqueurs inflammatoires associés au psoriasis en plaques, à la dermatite atopique ou à la dermatite séborrhéique.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Psoriasis en plaques

La pharmacocinétique de la crème ZORYVE à 0,3 % a été étudiée chez 18 adultes et 6 adolescents (âgés de 13 à 16 ans) atteints de psoriasis en plaques présentant une atteinte moyenne de la surface corporelle (SCA) d'environ 27 % et d'environ 13 % chez les adultes et les adolescents, respectivement. Dans cette étude, en moyenne, les sujets ont appliqué 3 à 6,5 g de crème ZORYVE à 0,3 % une fois par jour pendant 15 jours. Les concentrations plasmatiques de roflumilast et de N-oxyde de roflumilast (voir [Métabolisme](#)) étaient quantifiables chez tous les sujets, sauf deux (un adulte et un adolescent), au Jour 15. Après l'application de la crème ZORYVE à 0,3 %, le profil de la concentration plasmatique en fonction du temps était relativement plat, généralement avec un rapport pic à creux inférieur à 2.

Chez les adultes, la moyenne \pm écart type (ÉT) de l'exposition générale (ASC_{0-24}) était de $72,7 \pm 53,1$ et 628 ± 648 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement. Chez les adolescents, la moyenne de l' $ASC_{0-24} \pm$ ÉT était de $25,1 \pm 24,0$ et 140 ± 179 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement.

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la crème ZORYVE à 0,3 % chez les adolescents et les adultes après plusieurs administrations topiques dans des conditions d'utilisation maximales

Âge (années)	Analyte	N	SCA (%)	C _{max} (ng/mL)	ASC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)
18 et plus	Roflumilast	18	26,8 ± 6,80 (25,3 %)	3,72 ± 2,49 (67,1 %)	72,7 ± 53,1 (73,0 %)
	N-oxyde	18	26,8 ± 6,80 (25,3 %)	30,6 ± 29,4 (96,2 %)	628 ± 648 (103 %)
12 à < 18	Roflumilast	5	13,6 ± 3,65 (26,8 %)	1,27 ± 1,23 (96,7 %)	25,1 ± 24,0 (95,4 %)
	N-oxyde	6	13,0 ± 3,80 (27,5 %)	7,17 ± 9,39 (131 %)	140 ± 179 (128 %)

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± ÉT (coefficient de variation en %).

La pharmacocinétique de la mousse ZORYVE à 0,3 % a été étudiée chez 19 adultes et 7 adolescents (âgés de 12 à 16 ans) atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps. Le cuir chevelu tout entier (SCA d'environ 4,5 %) a été traité en plus de la SCA moyenne ± ÉT sur le corps, de 25,0 ± 7,88 % et de 10,4 ± 0,54 % chez les adultes et les adolescents, respectivement. Dans cette étude, en moyenne, les sujets ont appliqué quelque 5,3 à 10,3 g de mousse ZORYVE à 0,3 % une fois par jour pendant 15 jours. Après l'application de la mousse ZORYVE à 0,3 %, le profil de la concentration plasmatique en fonction du temps a été plat, et les rapports pic à creux moyens étaient d'environ 1,2 pour le roflumilast et pour le N-oxyde du roflumilast.

Chez les adultes, la moyenne ± ÉT de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été de 4,48 ± 2,28 et de 29,9 ± 17,5 ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement. La moyenne ± ÉT de l'ASC₀₋₂₄ a été de 90 ± 58,7 et de 567 ± 436 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement. Chez les adolescents, la moyenne extrapolée de l'ASC₀₋₂₄ ± ÉT (d'après la concentration avant l'application de la dose) a été de 35,5 ± 41,4 et de 270 ± 293 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement.

Tableau 8 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les adolescents et les adultes après plusieurs administrations topiques dans des conditions d'utilisation maximales

Âge (années)	Analyte	N	SCA du corps (%)	SCA totale* (%)	C _{max} [†] (ng/mL)	ASC ₀₋₂₄ [‡] (h·ng/mL)
18 et plus	Roflumilast	19	25,0 ± 7,88 (31,5 %)	29,5 ± 7,88 (26,7 %)	4,48 ± 2,28 (50,9 %)	90,0 ± 58,7 (65,2 %)
	N-oxyde	19	25,0 ± 7,88 (31,5 %)	29,5 ± 7,88 (26,7 %)	29,9 ± 17,5 (58,5 %)	567 ± 436 (76,9 %)
12 à < 18	Roflumilast	7	10,4 ± 0,535 (5,13 %)	14,9 ± 0,535 (3,58 %)	1,48 ± 1,73 (117 %)	35,5 ± 41,4 (117 %)
	N-oxyde	7	10,4 ± 0,535 (5,13 %)	14,9 ± 0,535 (3,58 %)	11,3 ± 12,2 (109 %)	270 ± 293 (109 %)

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± ÉT (coefficient de variation en %).

* SCA du cuir chevelu tout entier (4,5 %) + SCA du corps.

† Les valeurs de C_{max} correspondent aux concentrations enregistrées avant l'administration de la dose chez les sujets pédiatriques.

‡ Les valeurs d' ASC_{0-24} ont été extrapolées à partir des concentrations enregistrées avant l'administration de la dose chez les sujets pédiatriques.

Dermatite atopique

La pharmacocinétique de la crème ZORYVE à 0,15 % a été étudiée chez 11 sujets pédiatriques âgés de 2 à 16 ans et chez 12 sujets pédiatriques âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique présentant une atteinte moyenne \pm ÉT de la SCA de $33,7 \pm 14,8$ % et de $43,5 \pm 10,5$ %, respectivement. En moyenne, les sujets ont appliqué 8,2 à 10,5 g de ZORYVE une fois par jour.

Chez les sujets pédiatriques âgés de 12 à 16 ans, la moyenne \pm ÉT de l'exposition générale (ASC_{0-24}) le jour 14 était de $62,9 \pm 53,0$ et de 336 ± 310 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement. Chez les sujets pédiatriques de 6 à 11 ans, la moyenne \pm ÉT de l' ASC_{0-24} le jour 14 était de $102 \pm 96,5$ et de 743 ± 710 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la crème ZORYVE à 0,15 % chez les adolescents et les enfants après plusieurs administrations topiques dans des conditions d'utilisation maximales

Âge (années)	Analyte	N	SCA (%)	C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-24} (h·ng/mL)
12 à < 17	Roflumilast	11	$34,3 \pm 15,3$ (44,7 %)	$5,41 \pm 9,01$ (167 %)	$62,9 \pm 53,0$ (84,4 %)
	N-oxyde	12	$33,7 \pm 14,8$ (43,8 %)	$15,5 \pm 13,9$ (89,6 %)	336 ± 310 (92,1 %)
6 à < 12	Roflumilast	12	$43,8 \pm 10,9$ (24,9 %)	$5,31 \pm 5,43$ (102 %)	$102 \pm 96,5$ (94,1 %)
	N-oxyde	13	$43,5 \pm 10,5$ (24,1 %)	$33,8 \pm 31,2$ (92,5 %)	743 ± 710 (95,5 %)

Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm ÉT (coefficient de variation en %).

Dermatite séborrhéique

La pharmacocinétique de la mousse ZORYVE a été étudiée chez 10 adultes et 10 sujets pédiatriques (âgés de 11 à 16 ans) atteints de dermatite séborrhéique présentant une atteinte moyenne de la surface corporelle (SCA) de $6,5 \pm 1,08$ % et $5,5 \pm 1,27$ % chez les adultes et les sujets pédiatriques, respectivement. Dans cette étude, en moyenne, les sujets ont appliqué 4,1 g de mousse ZORYVE une fois par jour pendant 15 jours. Les concentrations plasmatiques de roflumilast et de N-oxyde de roflumilast (voir [Métabolisme](#)) étaient quantifiables chez tous les sujets, sauf deux (deux adultes), au Jour 15. Après l'application de la mousse ZORYVE, le profil de la concentration plasmatique en fonction du temps était relativement plat, généralement avec un rapport pic à creux d'environ 1,65.

Chez les adultes, la moyenne \pm ÉT de l'exposition générale (ASC_{0-24}) était de $36,6 \pm 23,7$ et 261 ± 190 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement. Chez les sujets pédiatriques, la moyenne extrapolée de l' $ASC_{0-24} \pm$ ÉT (d'après la concentration avant l'application de la dose) était de $25,1 \pm 30,2$ et 253 ± 404 h·ng/mL pour le roflumilast et le métabolite N-oxyde, respectivement.

Tableau 10 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la mousse ZORYVE à 0,3 % chez les adolescents et les adultes après plusieurs administrations topiques dans des conditions d'utilisation maximales

Âge (années)	Analyte	N	SCA (%)	C _{max} * (ng/mL)	ASC ₀₋₂₄ [†] (h·ng/mL)
18 et plus	Roflumilast	10	6,50 ± 1,08 (16,6 %)	2,21 ± 1,62 (73,1 %)	36,6 ± 23,7 [‡] (64,8 %)
	N-oxyde	10	6,50 ± 1,08 (16,6 %)	13,8 ± 8,96 (64,8 %)	261 ± 190 (72,8 %)
9 à < 18	Roflumilast	10	5,50 ± 1,27 (23,1 %)	0,943 ± 1,23 (130 %)	25,1 ± 30,2 [‡] (120 %)
	N-oxyde	10	5,50 ± 1,27 (23,1 %)	10,5 ± 16,8 (160 %)	253 ± 404 (160 %)

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± ÉT (coefficient de variation en %).

* Les valeurs de C_{max} correspondent aux concentrations enregistrées avant l'administration de la dose chez les sujets pédiatriques.

† Les valeurs d'ASC₀₋₂₄ ont été extrapolées à partir des concentrations enregistrées avant l'administration de la dose chez les sujets pédiatriques.

‡ N = 9.

Distribution

La fixation du roflumilast et de son métabolite N-oxyde aux protéines du plasma est d'environ 99 % et 97 %, respectivement. Des études menées sur des rats avec du roflumilast radiomarqué administré oralement indiquent une faible pénétration de la barrière hématoencéphalique. Il a été démontré que le roflumilast franchit la barrière placentaire chez les rates gravides. De plus, il est sécrété dans le lait des mères reproductrices.

Métabolisme

Le roflumilast est largement métabolisé par des réactions de phase I (cytochrome P450) et de phase II (conjugaison). Le métabolite N-oxyde est le principal métabolite observé dans le plasma chez l'être humain. Après administration par voie orale, le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast représentent la majorité (87,5 %) de la dose totale administrée dans le plasma. Le roflumilast n'était pas détectable dans l'urine, tandis que le N-oxyde de roflumilast était un métabolite présent à l'état de trace uniquement (moins de 1 %). D'autres métabolites conjugués tels que le glucuronide de N-oxyde de roflumilast et le N-oxyde de 4-amino-3,5-dichloropyridine ont été détectés dans l'urine.

Alors que le roflumilast est trois fois plus puissant que le N-oxyde de roflumilast lors de l'inhibition de l'enzyme PDE4 *in vitro*, l'ASC plasmatique du N-oxyde de roflumilast est en moyenne environ 8 fois supérieure à l'ASC plasmatique du roflumilast après administration topique. Un rapport similaire a été observé après administration par injection intraveineuse, alors qu'après administration orale, le métabolite N-oxyde circulait en moyenne environ 10 fois plus que le parent.

Des études *in vitro* et des études cliniques sur les interactions médicamenteuses suggèrent que la biotransformation du roflumilast en son métabolite N-oxyde est médiée par le CYP1A2 et le CYP3A4. D'après d'autres résultats *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques de roflumilast et du N-oxyde de roflumilast n'inhibent pas les CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ou 4A9/11. Par conséquent, il existe une faible probabilité d'interactions pertinentes avec des substances métabolisées par ces enzymes P450. De plus, des

études *in vitro* n'ont démontré aucune induction du CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ou 3A4/5 et seulement une faible induction du CYP2B6 par le roflumilast.

Élimination

La clairance plasmatique après perfusion intraveineuse à court terme de roflumilast est en moyenne d'environ 9,6 L/h. Après plusieurs administrations topiques de la crème ou de la mousse ZORYVE, les demi-vies du roflumilast et du métabolite N-oxyde étaient d'environ 4 à 5 jours.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

6 à 17 ans : Après administration topique, aucune différence jugée pertinente du point de vue clinique dans l'exposition au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast n'a été observée en fonction de l'âge (voir [7.1.3 Enfants](#)).

- **Personnes âgées**

Après administration topique, aucune différence jugée pertinente du point de vue clinique dans l'exposition au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast n'a été observée en fonction de l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

- **Sexe**

Après administration topique, aucune différence importante du point de vue clinique dans l'exposition au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast n'a été observée en fonction du sexe.

- **Origine ethnique**

Après administration topique, aucune différence jugée pertinente du point de vue clinique dans l'exposition au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast n'a été observée en fonction de l'origine ethnique.

- **Insuffisance hépatique**

Aucune étude n'a été menée avec le roflumilast topique chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'administration orale d'une dose de 250 µg de roflumilast une fois par jour a été évaluée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée classée comme Child Pugh A et B. Chez ces patients, l'itPDE4 a augmenté d'environ 20 % chez les patients appartenant à la classe Child Pugh A et d'environ 90 % chez ceux appartenant à la classe Child Pugh B. ZORYVE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave classée Child-Pugh B ou C (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Insuffisance rénale**

Aucune étude n'a été menée avec le roflumilast topique auprès de sujets atteints d'insuffisance rénale. Après administration orale, aucune différence jugée cliniquement importante n'a été observée dans la pharmacocinétique du roflumilast et du N-oxyde de roflumilast chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 10 à 30 mL/min) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

Ne pas congeler la mousse ZORYVE. Ne pas percer ni incinérer le contenant. Ne pas exposer la mousse ZORYVE à la chaleur ni à des températures supérieures à 50 °C. Entreposer la mousse ZORYVE en position verticale.

Mise au rebut

Tout médicament inutilisé doit être jeté conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Conseillez au patient ou au personnel soignant de lire les renseignements pour les patients.

Informez les patients ou le personnel soignant que ZORYVE est destiné à un usage externe uniquement et non à un usage ophtalmique, oral ou intravaginal. Conseillez aux patients ou au personnel soignant de se laver les mains après l'application, sauf si les mains sont traitées (voir [4.4 Administration](#)).

Les agents propulseurs contenus dans la mousse ZORYVE sont hautement inflammables. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue ou d'étincelles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

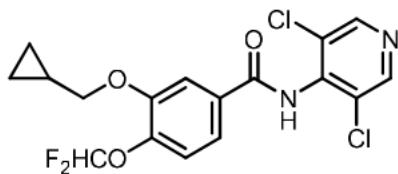
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : roflumilast

Nom chimique : N-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)-3-cyclopropylméthoxy-4-difluorométhoxy-benzamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇H₁₄Cl₂F₂N₂O₃, 403,22 g/mole

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le roflumilast est pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane, légèrement soluble dans l'éthanol et très soluble dans l'acétone.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement du psoriasis en plaques

Crème à 0,3 %

Deux essais de phase III, multicentriques, randomisés, menés en double insu et contrôlés contre excipient (DERMIS-1 et DERMIS-2) ont été menés auprès d'un total de 881 sujets atteints de psoriasis en plaques léger à grave (c.-à-d. que selon l'IGA [*Investigator Global Assessment* – Évaluation globale

selon le chercheur] la gravité de la maladie se situait entre 2 et 4 à la mesure de référence), et la surface corporelle atteinte (SCA) variait entre 2 et 20 %, incluant le visage, les membres, le tronc, les organes génitaux et/ou les zones intertrigineuses. L'âge des sujets dans la population étudiée s'étendait de 6 à 88 ans, et 4 sujets étaient âgés de moins de 12 ans, 14 étaient âgés de 12 à 17 ans, 757 étaient âgés 18 à 64 ans et 106 étaient âgés de 65 ans ou plus. Les sujets étaient principalement de race blanche (82 %). À l'évaluation de référence, 16 % des sujets avaient un score IGA de 2 (léger), 76 % avaient un score IGA de 3 (modéré) et 8 % avaient un score IGA de 4 (grave). Cent soixante-dix-neuf (20 %) sujets avaient un score IGA intertrigineux (IGA-I) de 2 (léger) ou plus à la mesure de référence, et 678 (77 %) sujets avaient un score à l'échelle d'évaluation numérique de l'intensité des pires démangeaisons (*Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale – WI-NRS*) de 4 ou plus sur une échelle de 0 à 10.

Tableau 11 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques chez des patients atteints de psoriasis en plaques

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
DERMIS-1 [NCT0421 1363]	Multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée contre excipient	Crème de roflumilast à 0,3 %, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	286	47,6 (9 à 86)	Hommes : 66,1 % Femmes : 33,9 %
		Crème d'excipient, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	153	48,7 (13 à 88)	Hommes : 62,7 % Femmes : 37,3 %
DERMIS-2 [NCT0421 1389]	Multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée contre excipient	Crème de roflumilast à 0,3 %, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	290	46,9 (6 à 82)	Hommes : 60,7 % Femmes : 39,3 %
		Crème d'excipient, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	152	47,1 (8 à 82)	Hommes : 65,8 % Femmes : 34,2 %

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'évaluation de référence étaient similaires dans toutes les études pivots de phase III et tous les groupes de traitement, y compris les valeurs moyennes de la SCA par le psoriasis, les scores IGA, PSD (Psoriasis Symptom Diary[®] – Journal des symptômes de psoriasis), PASI (*Psoriasis Area and Severity Index* – Indice d'étendue et de gravité du psoriasis) et le score sur l'échelle WI-NRS de l'intensité des pires démangeaisons. Parmi les sujets dont l'IGA-I était supérieur ou égal à 2 (au moins léger) à l'évaluation de référence, l'IGA-I moyen à l'évaluation de référence était similaire dans tous les groupes de traitement et toutes les études.

Les sujets ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir la crème ZORYVE à 0,3 % ou l'excipient appliqué une fois par jour pendant 8 semaines sur des lésions de psoriasis en plaques (sauf sur le cuir chevelu). Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets ayant obtenu une réussite du traitement mesurée par l'IGA et définie comme un score IGA de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux degrés du score IGA par rapport à l'évaluation de référence à la Semaine 8. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de sujets ayant satisfait au critère de réussite du traitement mesuré par le score IGA-I à la Semaine 8, au critère de réussite du traitement mesuré par le score IGA à la Semaine 4, au critère de

réussite à l'échelle WI-NRS aux Semaines 2, 4 et 8 et au critère d'une réduction de 75 % au score PASI à la Semaine 8.

Critère d'évaluation principal

Les résultats de l'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais pivots ont démontré que les patients traités par la crème ZORYVE à 0,3 % présentaient une amélioration jugée cliniquement importante et statistiquement significative de leur score IGA à la Semaine 8 (41,5 % et 36,7 %) comparativement aux patients traités par l'excipient (5,8 % et 7,1 %). Les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité des deux essais pivots sont résumés dans le tableau 12.

L'amélioration basée sur l'atteinte du critère de réussite du traitement mesurée par l'IGA dans les 4 semaines suivant l'administration de la première dose a été significativement plus importante avec ZORYVE qu'avec l'excipient.

Tableau 12 – Réussite du traitement selon le score IGA à la Semaine 8 chez les sujets atteints de psoriasis en plaques léger à sévère

	Étude DERMIS-1		Étude DERMIS-2	
	Crème ZORYVE à 0,3 %	Excipient	Crème ZORYVE à 0,3 %	Excipient
Nombre de sujets répartis au hasard	n = 286	n = 153	n = 290	n = 152
Réussite IGA*	41,5 %	5,8 %	36,7 %	7,1 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %) [†]	39,7 % (32,4 % à 47,0 %)		29,5 % (21,5 % à 37,6 %)	

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

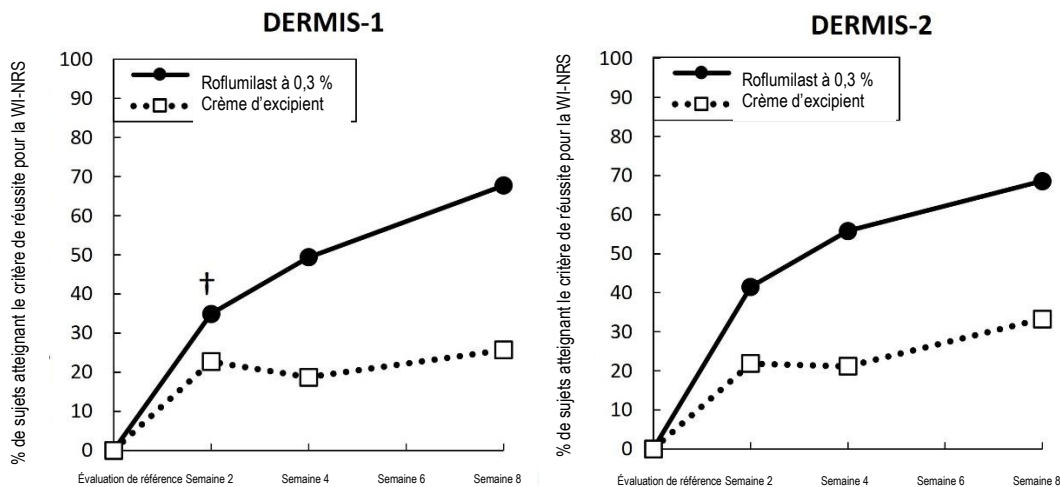
* La réussite du traitement était définie comme l'obtention d'un score de 0 à l'IGA (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux grades au score IGA à la Semaine 8 par rapport au score obtenu à l'évaluation de référence (imputation multiple).

† La différence entre les traitements et l'IC à 95 % étaient basés sur la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée par le site, la valeur du score IGA de référence et l'atteinte intertrigineuse initiale.

Critères d'évaluation secondaires

À la Semaine 4 et à la Semaine 8, un nombre significativement plus élevé de patients traités par la crème ZORYVE à 0,3 % ont atteint le critère de réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS comparativement au nombre de patients ayant reçu l'excipient (voir la [figure 1](#)). Dans le groupe des sujets présentant une atteinte d'une zone intertrigineuse (dont le degré de gravité selon le score IGA-I à l'évaluation de référence était au moins « léger »), une différence statistiquement significative a été observée à la Semaine 8 entre le groupe traité par ZORYVE et le groupe traité par l'excipient : un plus grand nombre de sujets traités par ZORYVE ont satisfait au critère de réussite du traitement défini par le score IGA-I obtenu. Les résultats des critères secondaires d'efficacité des deux essais pivots sont résumés dans le [tableau 13](#).

Figure 1 – Réussite selon l'échelle WI-NRS* en fonction du temps chez les patients atteints de psoriasis en plaques



* Le critère de réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS était défini par une réduction d'au moins 4 points chez les patients ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence.

† La différence entre les traitements à la Semaine 2 dans l'étude DERMIS-1 n'était pas statistiquement significative.

Tableau 13 – Résultats des critères secondaires d'efficacité chez les patients atteints de psoriasis en plaques à la Semaine 8

Critère d'évaluation	DERMIS-1		DERMIS-2	
	Crème ZORYVE à 0,3 %	Excipient	Crème ZORYVE à 0,3 %	Excipient
Réussite du traitement mesurée par le score IGA-I*	n = 63	n = 32	n = 53	n = 31
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	71,5 %	13,8 %	67,5 %	17,9 %
	66,5 (47,1; 85,8) <i>p</i> < 0,0001		51,6 (29,3; 73,8) <i>p</i> < 0,0004	
PASI-75	n = 286	n = 153	n = 290	n = 152
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	41,2 %	7,0 %	37,8 %	5,3 %
	36,1 (28,5; 43,8) <i>p</i> < 0,0001		32,3 (24,9; 39,8) <i>p</i> < 0,0001	

* Défini comme un score IGA-I de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux grades du score IGA-I à la Semaine 8 par rapport au score à l'évaluation de référence.

Durabilité de la réponse

Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par la crème ZORYVE à 0,3 % dans les études de prolongation en mode ouvert d'une durée de 6 et 12 mois, aucun signe de diminution de l'efficacité au-delà de 8 semaines de traitement n'a été observé.

Mousse à 0,3 %

Un essai de phase III multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par excipient (ARRECTOR) a été mené chez un total de 432 sujets atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps (c.-à-d. gravité de la maladie d'au moins 3 à la mesure de référence selon l'échelle S-IGA [*Scalp-Investigator Global Assessment* – Évaluation globale selon le chercheur-cuir chevelu] et d'au moins 2 à la mesure de référence selon l'échelle B-IGA [*Body-Investigator Global Assessment* – Évaluation globale selon le chercheur-corps]). La SCA couvrait au moins 10 % du cuir chevelu total et jusqu'à 20 % du corps (y compris le visage, les membres, le tronc, les organes génitaux et/ou les zones intertrigineuses). L'âge des sujets dans la population étudiée s'étendait de 12 à 87 ans; 10 sujets étaient âgés de 12 à 17 ans, 368 étaient âgés de 18 à 64 ans et 54, de 65 ans ou plus. Les sujets étaient principalement de race blanche (81,9 %). À l'évaluation de référence, 370 sujets (86 %) avaient un score S-IGA de 3 (modéré) et 62 sujets (14 %) avaient un score S-IGA de 4 (sévère); 119 sujets (28 %) avaient un score B-IGA de 2 (léger), 290 sujets (67 %) avaient un score B-IGA de 3 (modéré), 23 sujets (5 %) avaient un score B-IGA de 4 (sévère) et 326 sujets (77 %) avaient un score initial à l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons du cuir chevelu (*Scalp Itch Numeric Rating Scale* – SI-NRS) de 4 ou plus sur une échelle de 0 à 10.

Tableau 14 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques chez des patients atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen, (Tranche)	Sexe
ARRECTOR [NCT05028582]	Étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par excipient	Mousse de roflumilast à 0,3 %, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	281	48,6 ans (12 à 87)	Hommes : 45,9 % Femmes : 54,1 %
		Mousse d'excipient, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	151	45,0 ans (15 à 78)	Hommes : 39,7 % Femmes : 60,3 %

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'évaluation de référence étaient similaires dans les groupes mousse ZORYVE à 0,3 % et excipient de l'étude pivot de phase III, y compris les valeurs initiales moyennes pour la SCA totale par le psoriasis du cuir chevelu et du corps, de même que pour les scores S-IGA, B-IGA, PSD, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*), WI-NRS et SI-NRS.

Les sujets ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir la mousse ZORYVE à 0,3 % ou l'excipient appliqué une fois par jour pendant 8 semaines sur des lésions de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps. Les critères d'évaluation principaux conjoints pour ARRECTOR étaient la proportion de sujets ayant obtenu une réussite du traitement selon le score S-IGA et une réussite du traitement selon le score B-IGA, définies comme un score S-IGA et un score B-IGA de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration d'au moins 2 points par rapport à l'évaluation de référence, à la semaine 8 (tableau 15). Les critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de sujets ayant obtenu une réussite du traitement selon le S-IGA aux semaines 2 et 4, un score S-IGA de 0 (disparition complète des lésions) à la semaine 8, une réussite du traitement selon l'échelle SI-NRS aux semaines 2, 4 et 8, une variation par rapport aux valeurs initiales du score SI-NRS au jour 1, à 72 heures et à la semaine 1, une réussite du traitement selon l'échelle WI-NRS à la semaine 8 et une réduction de 75 % des scores PASI et PSSI à la semaine 8. Un score total et des scores individuels des symptômes selon le PSD pour les démangeaisons, la douleur et la desquamation à la semaine 8 ont aussi été obtenus comme critères d'évaluation secondaires. Les critères de réussite du traitement mesurée par les scores aux échelles SI-NRS et WI-NRS étaient définis par une réduction d'au moins 4 points chez les patients ayant eu un score de 4 ou plus à ces échelles à l'évaluation de référence.

Critère d'évaluation principal

Les résultats de l'analyse des critères principaux d'évaluation conjoints de l'efficacité dans l'essai pivot ont démontré que les patients traités par la mousse ZORYVE à 0,3 % présentaient une amélioration jugée cliniquement importante et statistiquement significative quant à la réussite du traitement selon les scores S-IGA et B-IGA à la semaine 8 (66,4 % et 45,5 %) comparativement aux patients traités par l'excipient (27,8 % et 20,1 %).

Tableau 15 – Réussite du traitement selon les scores S-IGA et B-IGA à la semaine 8 chez les sujets atteints de psoriasis en plaques du cuir chevelu et du corps

	ARRECTOR	
	Mousse ZORYVE à 0,3 %	Excipient
Nombre de sujets répartis au hasard	n = 281	n = 151
Réussite S-IGA*	66,4 %	27,8 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %) [†]	37,1 % (27,1 % à 47,1 %)	
Réussite B-IGA*	45,5 %	20,1 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %) [†]	24,8 % (15,0 % à 34,6 %)	

Abréviation : IC = intervalle de confiance

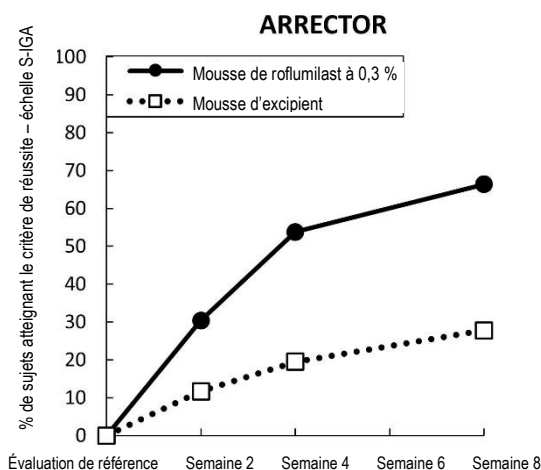
* La réussite du traitement selon le score S-IGA et la réussite du traitement selon le score B-IGA étaient définies comme un score de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de 2 points par rapport aux valeurs initiales à la semaine 8 (imputation multiple).

† La différence entre les traitements et l'IC à 95 % étaient basés sur la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée selon les données groupées sur le site et le score IGA de référence.

Critères d'évaluation secondaires

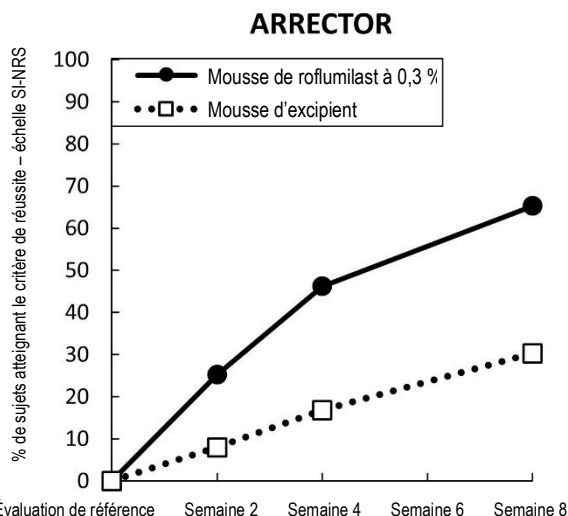
Les patients recevant la mousse ZORYVE à 0,3 % ont présenté une amélioration significative d'après la réussite du traitement mesurée par le score S-IGA comparativement aux patients du groupe excipient dans les 2 semaines suivant l'application de la première dose (voir la figure 2). À la semaine 8, une proportion plus élevée de patients traités par la mousse ZORYVE à 0,3 % ont atteint le critère de réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle SI-NRS (65,3 % contre 30,3 % pour une différence entre les traitements de 35,4 % et un IC à 95 % de 23,9 à 47,0) (voir la figure 3). La variation du score SI-NRS par rapport aux valeurs initiales a été observée après seulement 24 heures (différence calculée par la méthode des moindres carrés : $-0,35$; IC à 95 % de $-0,64$ à $-0,06$; $p = 0,0164$). D'autres résultats pour les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité à la semaine 8 de l'essai pivot sont résumés au tableau 16.

Figure 2 – Réussite selon le score S-IGA* au fil du temps chez les sujets atteints de psoriasis en plaques durant l'essai ARRECTOR



* La réussite du traitement selon le score S-IGA est définie comme un score S-IGA de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de 2 points par rapport à l'évaluation de référence.

Figure 3 – Réussite selon le score SI-NRS* au fil du temps



* La réussite du traitement selon le score à l'échelle SI-NRS est une réduction d'au moins 4 points chez les patients ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence.

Tableau 16 – Résultats des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité chez les patients atteints de psoriasis en plaques à la semaine 8

Critère d'évaluation	ARRECTOR	
	Mousse ZORYVE à 0,3 %	Excipient
Score S-IGA de 0 (disparition complète des lésions)	n = 281 40,0 %	n = 151 9,1 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	31,9 (23,60 à 40,40) $p < 0,0001$	
Réussite WI-NRS*	n = 203 63,1 %	n = 110 30,1 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	32,8 (20,34 à 45,16) $p < 0,0001$	
PASI-75	n = 281 50,1 %	n = 151 16,8 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	32,3 (23,21 à 41,44) $p < 0,0001$	
PSSI-75	n = 281 70,9 %	n = 151 31,3 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	37,6 (27,62 à 47,62) $p < 0,0001$	

* La réussite du traitement selon le score à l'échelle WI-NRS est une réduction d'au moins 4 points chez les patients ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence.

Traitement de la dermatite atopique

Au total, 1337 sujets atteints de dermatite atopique légère ou modérée ont été admis à deux essais multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés contre excipient (INTEGUMENT-1 et INTEGUMENT-2). À l'évaluation de référence, les sujets présentaient une atteinte moyenne de la surface corporelle de 14 % (de 3 % à 88 %) et 42 % présentaient une atteinte du visage. L'âge des sujets dans la population étudiée s'étendait de 6 à 91 ans, et 615 sujets étaient âgés de 6 à 17 ans, 657 étaient âgés de 18 à 64 ans et 65 étaient âgés de 65 ans ou plus. Les sujets étaient principalement de race blanche (59,5 %). À l'évaluation de référence, 24 % des sujets avaient un score vIGA-AD (*validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* – Évaluation globale validée selon le chercheur pour la dermatite atopique) de 2 (légère) et 76 % avaient un score vIGA-AD de 3 (modérée). Huit cent treize (60,8 %) sujets âgés de 12 ans et plus avaient un score initial à l'échelle WI-NRS de 4 ou plus sur une échelle de 0 à 10. À l'évaluation de référence, le score EASI (*Eczema Area and Severity Index* – Indice d'étendue et de gravité de l'eczéma) total moyen était de 10,1.

Tableau 17 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques chez des patients atteints de dermatite atopique

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
INTEGUMENT-1 [NCT04773587]	Multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée contre excipient	Crème de roflumilast à 0,15 %, application topique une fois par jour pendant 4 semaines	433	28,1 (6 à 91)	Hommes : 45,3 % Femmes : 54,7 %
		Crème d'excipient, application topique une fois par jour pendant 4 semaines	221	28,5 (6 à 84)	Hommes : 41,6 % Femmes : 58,4 %
INTEGUMENT-2 [NCT04773600]	Multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée contre excipient	Crème de roflumilast à 0,15 %, application topique une fois par jour pendant 4 semaines	451	27,7 (6 à 84)	Hommes : 44,1 % Femmes : 55,9 %
		Crème d'excipient, application topique une fois par jour pendant 4 semaines	232	26,2 (6 à 79)	Hommes : 38,4 % Femmes : 61,6 %

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'évaluation de référence étaient similaires dans toutes les études pivots de phase III et tous les groupes de traitement, y compris les valeurs moyennes de la SCA par la dermatite atopique, le score EASI moyen, le score à l'échelle vIGA-AD et le score à l'échelle WI-NRS.

Les sujets ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir la crème ZORYVE à 0,15 % ou l'excipient appliqué une fois par jour pendant 4 semaines. Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets ayant obtenu une réussite du traitement mesurée sur l'échelle vIGA-AD et définie comme un score vIGA-AD de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux degrés du score vIGA-AD par rapport à l'évaluation de référence à la Semaine 4. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de sujets ayant obtenu une réussite du traitement mesurée selon l'échelle vIGA-AD aux Semaines 2 et 1, une réduction d'au moins 75 % au score EASI (EASI-75) à la Semaine 4 et une réussite du traitement mesurée selon l'échelle WI-NRS aux Semaines 4, 2 et 1. La réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS était définie par une réduction d'au moins 4 points chez les sujets âgés de 12 ans ou plus ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence.

Critère d'évaluation principal

Les résultats de l'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais pivots ont démontré que les patients traités par la crème ZORYVE à 0,15 % présentaient une amélioration jugée cliniquement importante et statistiquement significative de la réussite du traitement selon l'échelle vIGA-AD à la Semaine 4 (32,0 % et 28,9 %) comparativement aux patients traités par l'excipient (15,2 % et 12,0 %). Les résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité des deux essais pivots sont résumés dans le tableau 18.

Tableau 18 – Efficacité à la Semaine 4 chez les patients atteints de dermatite atopique légère ou modérée

	INTEGUMENT-1		INTEGUMENT-2	
	Crème ZORYVE à 0,15 %	Excipient	Crème ZORYVE à 0,15 %	Excipient
Sujets répartis au hasard	n = 433	n = 221	n = 451	n = 232
Réussite du traitement selon l'échelle vIGA-AD*	32,0 %	15,2 %	28,9 %	12,0 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %) [†]	17,4 % (11,09 % à 23,75 %)		16,5 % (10,61 % à 22,42 %)	

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

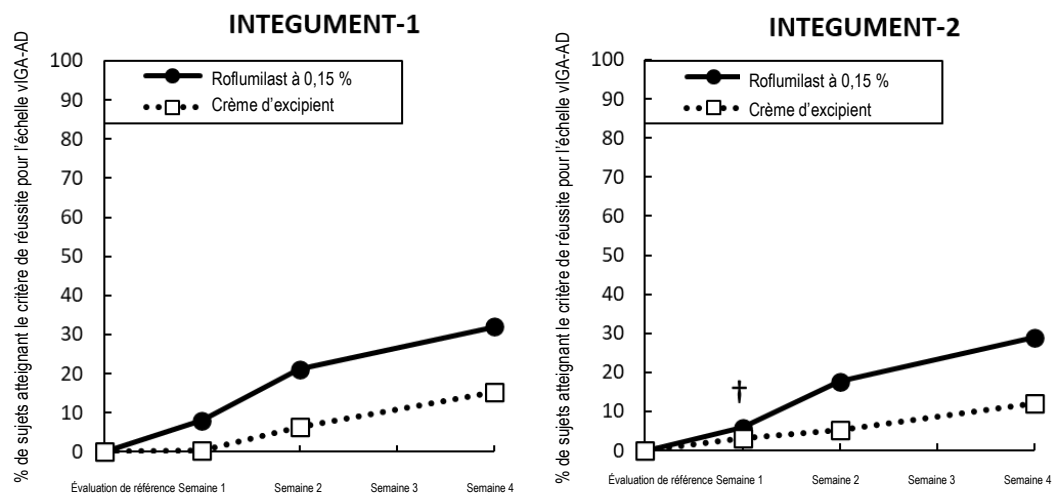
* La réussite du traitement était définie comme l'obtention d'un score à l'échelle vIGA-AD de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux degrés du score vIGA-AD à la Semaine 4 par rapport au score obtenu à l'évaluation de référence (imputation multiple).

[†] La différence en pourcentage et les intervalles de confiance à 95 % connexes sont des estimations basées sur la méthode de Mantel-Haenszel stratifiée selon les données groupées sur le site de l'étude et les strates de randomisation vIGA-AD.

Critères d'évaluation secondaires

La crème ZORYVE à 0,15 % a significativement amélioré l'état des patients d'après le score de réussite du traitement mesurée selon l'échelle vIGA-AD, comparativement à l'excipient, après seulement 2 semaines dans les deux essais pivots (figure 4). À la Semaine 4, la proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI-75 était significativement plus importante dans le groupe traité par ZORYVE que dans le groupe traité par l'excipient. Un nombre significativement plus élevé de patients traités par ZORYVE ont atteint le critère de réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS comparativement au nombre de patients ayant reçu l'excipient (voir la figure 5). Les résultats des critères secondaires d'efficacité des deux essais pivots sont résumés dans le tableau 19.

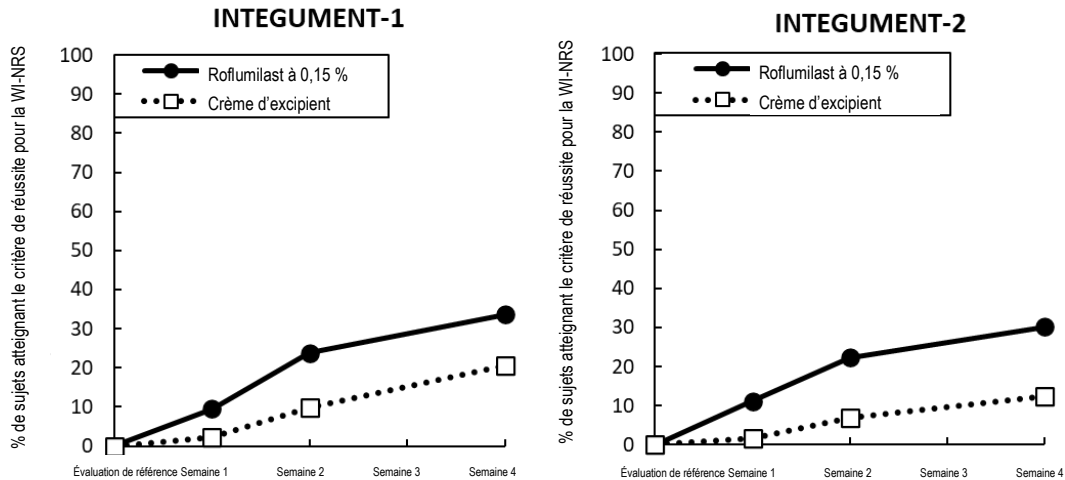
Figure 4 – Réussite selon l'échelle vIGA-AD en fonction du temps chez les patients atteints de dermatite atopique légère ou modérée*



* La réussite du traitement était définie comme l'obtention d'un score à l'échelle vIGA AD de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux degrés du score vIGA AD à la Semaine 4 par rapport au score obtenu à l'évaluation de référence (imputation multiple).

† La différence entre les traitements à la Semaine 1 dans l'étude INTEGUMENT-2 n'était pas statistiquement significative.

Figure 5 – Réussite selon l'échelle WI-NRS en fonction du temps chez les patients atteints de dermatite atopique légère ou modérée *



* La réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS chez les sujets âgés de 12 ans ou plus était définie par une réduction d'au moins 4 points chez les sujets ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence.

Tableau 19 – Résultats des critères secondaires d'efficacité chez les patients atteints de dermatite atopique à la Semaine 4

	INTEGUMENT-1		INTEGUMENT-2	
	Crème ZORYVE à 0,15 %	Excipient	Crème ZORYVE à 0,15 %	Excipient
Sujets ≥ 12 ans répartis au hasard et ayant eu un score ≥ 4 à l'échelle WI-NRS	n = 278	n = 135	n = 264	n = 136
Réussite selon l'échelle WI-NRS*	33,6 %	20,7 %	30,2 %	12,4 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %) [†]	13,3 % (4,01 % à 22,60 %)		15,0 % (6,52 % à 23,54 %)	
Sujets répartis au hasard	n = 433	n = 221	n = 451	n = 232
Réponse EASI-75 [‡]	43,2 %	22,0 %	42,0 %	19,7 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %) [†]	22,0 % (15,09 % à 28,94 %)		20,8 % (14,14 % à 27,50 %)	

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

* La réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS était définie par une réduction d'au moins 4 points chez les patients âgés de 12 ans ou plus ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence.

† La différence en pourcentage et les intervalles de confiance à 95 % connexes sont des estimations basées sur la méthode de Mantel-Haenszel stratifiée selon les données groupées sur le site de l'étude et les strates de randomisation VIGA-AD.

‡ Une réponse EASI-75 était définie comme l'obtention d'une réduction d'au moins 75 % au score EASI total.

Durabilité de la réponse

Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par la crème ZORYVE à 0,15 % appliquée une fois par jour ou deux fois par semaine dans une étude de prolongation menée en mode ouvert d'une durée de 6 et 12 mois, aucun signe de diminution de l'efficacité au-delà de 4 semaines de traitement n'a été observé.

Traitement de la dermatite séborrhéique

Un essai de phase III, multicentrique, randomisé, mené en double insu et contrôlé contre excipient (STRATUM) a été mené auprès d'un total de 457 sujets atteints de dermatite séborrhéique touchant le cuir chevelu (93,4 %), le visage (62,1 %) et/ou le corps dont l'intensité était au moins modérée (c.-à-d. un score IGA [*Investigator Global Assessment* – Évaluation globale selon le chercheur] de 3 sur une échelle allant de 0 à 4). L'âge des sujets dans la population étudiée s'étendait de 9 à 87 ans; 32 étaient âgés de 9 à 17 ans, 368 étaient âgés de 18 à 64 ans et 57 étaient âgés de 65 ans ou plus. Les sujets étaient principalement de race blanche (78 %). À l'évaluation de référence, 93,7 % des sujets avaient un score IGA de 3 (modérée) et 6,3 % avaient un score IGA de 4 (sévère); 92,6 % avaient un score de 2 (modéré) à l'évaluation globale de l'érythème et 7,2 % avaient un score de 3 (sévère); 84,5 % des sujets avaient un score de 2 (modérée) à l'évaluation globale de la desquamation et 15,5 % avaient un score de 3 (sévère). À la mesure de référence, 66,5 % des sujets avaient un score à l'échelle d'évaluation numérique de l'intensité des pires démangeaisons (*Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale* – WI-NRS) de 4 ou plus sur une échelle de 0 à 10.

Tableau 20 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques chez des patients atteints de dermatite séborrhéique

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
STRATUM [NCT04973228]	Étude multicentrique de phase III randomisée, à double insu et contrôlée par excipient	Mousse de roflumilast à 0,3 %, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	304	43,2 (9 à 87)	Hommes : 50,3 % Femmes : 49,7 %
		Mousse d'excipient, application topique une fois par jour pendant 8 semaines	153	41,8 (9 à 83)	Hommes : 49,0 % Femmes : 51,0 %

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'évaluation de référence étaient similaires entre le groupe de la mousse ZORYVE et le groupe de l'excipient dans l'étude pivot de

phase III, y compris les valeurs moyennes de la SCA par la dermatite séborrhéique, le score IGA, le score à l'évaluation globale de l'érythème, le score à l'évaluation globale de la desquamation et le score à l'échelle WI-NRS.

Les sujets ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir la mousse ZORYVE ou l'excipient appliqué une fois par jour pendant 8 semaines sur des lésions de dermatite séborrhéique. Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets ayant obtenu une réussite du traitement mesurée par l'IGA et définie comme un score IGA de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux degrés du score IGA par rapport à l'évaluation de référence à la Semaine 8 (tableau 21). Les critères d'évaluation secondaires incluaient les proportions de patients ayant obtenu : une réussite du traitement mesurée par l'IGA aux Semaines 2 et 4 (figure 6), un score IGA de 0 à la Semaine 8, une évaluation globale de l'érythème de 0 à la Semaine 8, une évaluation globale de la desquamation de 0 à la Semaine 8 et une réussite du traitement mesurée selon l'échelle WI-NRS aux Semaines 2, 4 et 8 (figure 7). Le critère de réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS était défini par une réduction d'au moins 4 points chez les patients ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence.

Critère d'évaluation principal

Les résultats de l'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité dans l'essai pivot ont démontré que les patients traités par la mousse ZORYVE présentaient une amélioration jugée cliniquement importante et statistiquement significative de leur score IGA à la Semaine 8 (79,5 %) comparativement aux patients traités par l'excipient (58,0 %) (tableau 21).

Tableau 21 – Réussite du traitement selon le score IGA à la Semaine 8 chez les sujets atteints de dermatite séborrhéique

	ZORYVE	Excipient
Nombre de sujets répartis au hasard	n = 304	n = 153
Réussite IGA*	79,5 %	58,0 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 99 %) [†]	20,6 % (8,2 %, 33,0 %)	

Abréviations : IC = intervalle de confiance.

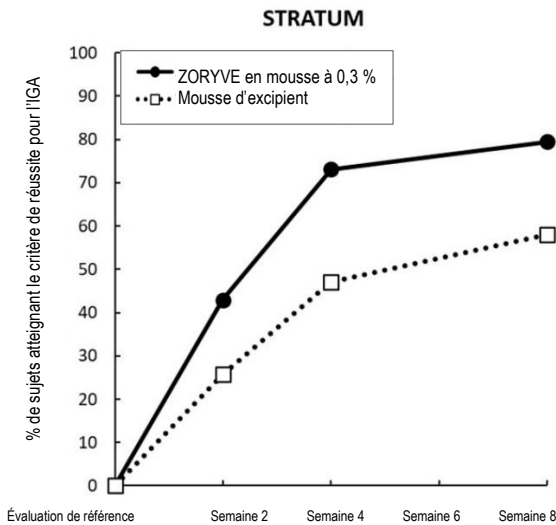
* La réussite du traitement était définie comme l'obtention d'un score de 0 à l'IGA (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux grades au score IGA à la Semaine 8 par rapport au score obtenu à l'évaluation de référence (imputation multiple).

[†] La différence entre les traitements et l'IC à 99 % étaient basés sur la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée selon les données groupées sur le site et le score IGA de référence.

Critères d'évaluation secondaires

La mousse ZORYVE a significativement amélioré l'état des patients d'après le score de réussite du traitement mesurée par l'IGA dans les 2 semaines qui ont suivi l'application de la première dose.

Figure 6 – Réussite* du traitement mesurée par l'IGA en fonction du temps



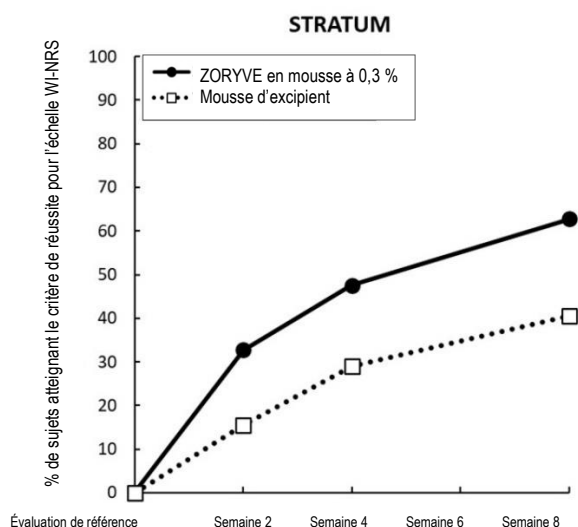
* La réussite du traitement était définie comme l'obtention d'un score de 0 à l'IGA (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition quasi complète des lésions) et une amélioration de deux grades au score IGA à la Semaine 8 par rapport au score obtenu à l'évaluation de référence (imputation multiple).

Le pourcentage de sujets ayant obtenu un score de 0 à l'IGA (disparition complète des lésions) à la Semaine 8 était plus élevé parmi ceux ayant reçu la mousse ZORYVE que ceux ayant reçu l'excipient (50,6 % vs 27,7 %).

Le pourcentage de sujets ayant obtenu un score de 0 (aucun) à l'évaluation globale de l'érythème à la Semaine 8 était plus élevé parmi ceux ayant reçu la mousse ZORYVE que ceux ayant reçu l'excipient (57,8 % vs 32,0 %). Le pourcentage de sujets ayant obtenu un score de 0 (aucune) à l'évaluation globale de la desquamation à la Semaine 8 était plus élevé parmi ceux ayant reçu la mousse ZORYVE que ceux ayant reçu l'excipient (58,1 % vs 36,5 %).

Aux Semaines 2, 4 et 8, une proportion plus élevée de patients traités par la mousse ZORYVE ont atteint le critère de réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS comparativement au nombre de patients ayant reçu l'excipient (voir la [figure 7](#)).

Figure 7 – Réussite* du traitement mesurée par l'échelle WI-NRS en fonction du temps[†]



* Le critère de réussite du traitement mesurée par le score à l'échelle WI-NRS était défini par une réduction d'au moins 4 points chez les patients ayant eu un score de 4 ou plus à cette échelle à l'évaluation de référence (imputation multiple).

[†] N = 206 pour la mousse ZORYVE et N = 98 pour la mousse d'excipient lors de l'évaluation de référence.

Les résultats des critères secondaires d'efficacité de l'essai pivot sont résumés dans le tableau 22.

Tableau 22 – Résultats des critères secondaires d'efficacité chez les patients atteints de dermatite séborrhéique à la semaine 8

Critère d'évaluation	Étude STRATUM	
	ZORYVE	Excipient
	n = 304	n = 153
Score IGA de 0 (disparition complète des lésions)	50,6 %	27,7 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	22,5 (13,22 à 31,83) $p < 0,0001$	
Score de 0 (aucun) à l'évaluation globale de l'érythème	57,8 %	32,0 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	26,8 (17,36 à 36,27) $p < 0,0001$	
Score de 0 (aucune) à l'évaluation globale de la desquamation	58,1 %	36,5 %
Différence par rapport à l'excipient (IC à 95 %)	20,9 (11,07 à 30,82) $p < 0,0001$	

Durabilité de la réponse

Chez les patients ayant poursuivi le traitement par la mousse ZORYVE dans l'étude ouverte à long terme d'une durée allant jusqu'à 6 à 12 mois, aucun indice d'un déclin de l'efficacité n'a été observé.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité

Dans les deux études de cancérogénicité de 2 ans menées chez des hamsters, le roflumilast a été administré par gavage à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour. Des cas de néoplasme nasal (carcinomes indifférenciés de l'épithélium olfactif et adénocarcinome de la glande de Bowman) ont été observés à des doses élevées de roflumilast. Aucune autre formation néoplasique liée au traitement n'a été observée. Dans l'ensemble, le taux d'animaux sans tumeur a été de 4 mg/kg/jour. La portée de ces résultats chez les humains est inconnue.

Des études à long terme ont été menées chez des souris avec du roflumilast administré par voies orale et topique pour évaluer son potentiel de cancérogénicité. Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans portant sur l'administration par voie orale chez la souris, le roflumilast a été administré par gavage à des doses allant jusqu'à 18 mg/kg/jour chez les mâles et de 12 mg/kg/jour chez les femelles. Aucune tumeur liée au roflumilast n'a été observée. Dans une étude de cancérogénicité cutanée de 2 ans portant sur l'administration topique chez la souris, des doses topiques de 0,15 %, 0,5 % ou 1 % ont été administrées une fois par jour. Aucune observation néoplasique liée au roflumilast n'a été observée à des doses topiques de roflumilast en crème à des concentrations allant jusqu'à 0,5 % chez les femelles et 1 % chez les mâles.

Génotoxicité

Le roflumilast n'a révélé aucun risque génotoxique lors d'une batterie standard de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test de mutation du gène de la bactérie *E. coli*, test de mutation génétique dans des cellules de hamster chinois V79, test de synthèse non programmé de l'ADN, étude cytogénétique sur le test de micronoyau de lymphocytes humains) évaluant différents paramètres génétiques.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude sur le développement embryonnaire et fœtal n'a été menée avec le roflumilast topique. Les sommes des ASC du roflumilast et de son métabolite N-oxyde actif chez l'homme sont comparables lorsque le roflumilast est administré à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) par administration topique et lorsqu'il est administré par voie orale à la DMRH. Ces résultats indiquent que le risque n'est pas plus élevé après l'administration topique.

Le roflumilast n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin après administration orale jusqu'aux doses les plus élevées de 1,8 mg/kg/jour chez le rat et de 0,8 mg/kg/jour chez le lapin.

Administré aux mêmes doses, il a été démontré que le roflumilast induisait un léger retard du développement embryofœtal (ossification incomplète) chez le rat, mais pas chez le lapin. L'exposition des rates gravides au roflumilast non lié et au N-oxyde de roflumilast était 1,7 et 10,8 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition des femmes à la dose orale de 500 µg de roflumilast. Dans l'une des trois études portant sur la fertilité et le développement embryofœtal impliquant une administration du roflumilast par voie orale chez le rat, des pertes postimplantatoires ont été observées à des doses orales de 0,6 mg/kg/jour et de 1,8 mg/kg/jour. Aucune perte postimplantatoire n'a été observée chez les lapins jusqu'à des doses orales de 0,8 mg/kg/jour. Des fœtus de rats et de lapins ont été exposés au roflumilast, et la perméabilité de la barrière placentaire aux substances médicamenteuses a augmenté à mesure que la gestation progressait. Une prolongation de la gestation a été observée chez la souris en raison d'un effet tocolytique potentiel.

Dans une étude portant sur la fertilité chez le rat, une légère réduction de la fertilité des mâles a été observée associée à une toxicité pour l'épididyme chez les rats ayant reçu une dose orale de 1,8 mg/kg/jour (environ 2,2 et 8,8 fois l'exposition humaine au roflumilast non lié et au N-oxyde de roflumilast, respectivement, lorsque le roflumilast était administré par voie orale) (voir [7 Mises en garde et précautions, Fertilité](#)). Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des femelles jusqu'à la dose orale la plus élevée de roflumilast de 1,5 mg/kg/jour chez le rat.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **ZORYVE**[®]

crème de roflumilast

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **ZORYVE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ZORYVE** sont disponibles.

À quoi sert ZORYVE :

- **La crème ZORYVE à 0,15 % p/p** est utilisée sur la peau pour traiter la dermatite atopique (une forme d'eczéma) légère ou modérée chez les patients âgés de 6 ans et plus. La crème ZORYVE à 0,15 % p/p n'est pas approuvée chez les enfants de moins de 6 ans.
- **La crème ZORYVE à 0,3 % p/p** est utilisée sur la peau pour traiter le psoriasis en plaques (plaques cutanées surélevées et squameuses qui sont sèches et qui démangent) chez les patients âgés de 12 ans et plus. Cela inclut les zones présentant des plis cutanés comme sous les seins, aux aisselles et sur les fesses. La crème ZORYVE à 0,3 % p/p n'est pas approuvée chez les enfants de moins de 12 ans.

Comment fonctionne ZORYVE :

ZORYVE diminue les substances qui déclenchent les changements cutanés et les démangeaisons en présence de psoriasis ou de dermatite atopique.

Les ingrédients de ZORYVE sont :

Ingrédient médicamenteux : roflumilast

Ingrédients non médicinaux : alcool cétyloléique, eau purifiée, éther d'éthylène glycol monoéthylé, hexylène glycol, hydroxyde de sodium, méthylparabène, palmitate d'isopropyle, phosphate de cétéareth-10, phosphate de cétéaryle, propylparabène et vaseline blanche. De l'acide chlorhydrique peut avoir été ajouté pour ajuster le pH.

ZORYVE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Crème : 1,5 mg de roflumilast par gramme (0,15 % p/p) et 3 mg de roflumilast par gramme (0,3 % p/p).

N'utilisez pas ZORYVE dans les cas suivants :

- Vous présentez certains problèmes de foie. Vous ne devez pas utiliser ZORYVE si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de tout problème de foie que vous pourriez avoir.
- Vous êtes allergique au roflumilast ou à tout autre ingrédient contenu dans ZORYVE.

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

- si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. On ne sait pas si ZORYVE peut nuire à votre bébé à naître;
- si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Autres mises en garde :

Allaitement : Vous ne devez pas allaiter votre bébé sauf si votre professionnel de la santé vous a autorisé à le faire. Ce produit pourrait passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par ZORYVE. Si votre professionnel de la santé vous autorise à allaiter votre bébé, utilisez ZORYVE sur la plus petite surface de peau et pendant la durée la plus courte nécessaire. N'appliquez pas ZORYVE directement sur les mamelons ou autour pour éviter que votre bébé ingère ZORYVE ou y soit exposé.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec ZORYVE :

- érythromycine et énoxacine, utilisées pour traiter les infections bactériennes;
- kétoconazole oral, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- fluvoxamine, utilisée pour traiter certains troubles de santé mentale;
- cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures et les ulcères d'estomac.

Comment utiliser ZORYVE :

- Utilisez toujours ZORYVE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- ZORYVE s'applique sur la peau uniquement. Ne l'utilisez pas dans les yeux, la bouche ni le vagin.
- Faites pénétrer complètement ZORYVE jusqu'à ce qu'il disparaisse de la peau.
- Lavez-vous les mains après l'application de ZORYVE, sauf si ce sont les mains qui sont traitées.
- Si quelqu'un d'autre applique ZORYVE pour vous, il doit se laver les mains après l'application.

Dose habituelle

Appliquez ZORYVE sur les zones touchées une fois par jour.

Surdose

Si vous appliquez trop de ZORYVE, essayez l'excédent.

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

Dose oubliée

Si vous oubliez d'appliquer ZORYVE, sautez la dose oubliée et reprenez la posologie habituelle le jour suivant.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de ZORYVE

Lorsque vous utilisez ZORYVE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- maux de tête
- vomissements
- difficulté à dormir
- douleur au point d'application
- perte de poids

Les effets secondaires rapportés dans le cadre des essais cliniques sur le roflumilast pris en comprimés pour traiter une affection appelée maladie pulmonaire obstructive chronique incluent :

- battements cardiaques rapides ou irréguliers
- étourdissements
- tremblements
- anxiété
- dépression

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Diarrhée (selles liquides ou molles fréquentes)	✓		
Infection des voies respiratoires supérieures (infection du nez, des sinus et de la gorge) : rhume, écoulement ou congestion du nez, mal de gorge	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, envie fréquente d'uriner, sang dans l'urine, douleur au pelvis, urine odorante ou trouble		✓	
Nausée (sensation de mal au cœur)	✓		

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ZORYVE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

[sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](https://www.sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)) et sur le site Web du fabricant (www.arcutis.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-692-6729.

Le présent feuillet a été rédigé par Arcutis Canada, Inc.

Dernière révision : 12 novembre 2025.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **ZORYVE**[®]

mousse de roflumilast

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **ZORYVE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ZORYVE** sont disponibles.

À quoi sert ZORYVE :

- La **mousse ZORYVE à 0,3 % p/p** est utilisée sur la peau pour traiter le psoriasis en plaques (plaques cutanées boursouflées qui sont sèches et qui démangent) du cuir chevelu et du corps chez les patients âgés de 12 ans et plus. Dans le traitement du psoriasis en plaques, la mousse ZORYVE à 0,3 % p/p n'est pas approuvée chez les enfants de moins de 12 ans.
- La **mousse ZORYVE à 0,3 % p/p** est utilisée pour traiter la dermatite séborrhéique (une maladie de la peau fréquente qui se manifeste par des rougeurs, des démangeaisons et de la desquamation) chez les patients âgés de 9 ans et plus. Dans le traitement de la dermatite séborrhéique, la mousse ZORYVE à 0,3 % p/p n'est pas approuvée chez les enfants de moins de 9 ans.

Comment fonctionne ZORYVE :

ZORYVE diminue les substances qui déclenchent les changements cutanés et les démangeaisons en présence de psoriasis en plaques et de dermatite séborrhéique.

Les ingrédients de ZORYVE sont :

Ingrédient médicamenteux : roflumilast

Ingrédients non médicinaux : alcool cétoestéarylique, eau purifiée, éther d'éthylène glycol monoéthylrique, hexylène glycol, hydroxyde de sodium, méthylparabène, palmitate d'isopropyle, phosphate de cétéareth-10, phosphate de cétéaryle, propylparabène et vaseline blanche. De l'acide chlorhydrique peut avoir été ajouté pour ajuster le pH.

Agents propulseurs : butane, isobutane, propane.

ZORYVE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Mousse : 3 mg de roflumilast par gramme (0,3 % p/p).

N'utilisez pas ZORYVE dans les cas suivants :

- Vous présentez certains problèmes de foie. Vous ne devez pas utiliser ZORYVE si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de tout problème de foie que vous pourriez avoir.
- Vous êtes allergique au roflumilast ou à tout autre ingrédient contenu dans ZORYVE.

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

- si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. On ne sait pas si ZORYVE peut nuire à votre bébé à naître;
- si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Autres mises en garde :

Allaitement : Vous ne devez pas allaiter votre bébé sauf si votre professionnel de la santé vous a autorisé à le faire. Ce produit pourrait passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par ZORYVE. Si votre professionnel de la santé vous autorise à allaiter votre bébé, utilisez ZORYVE sur la plus petite surface de peau et pendant la durée la plus courte nécessaire. N'appliquez pas ZORYVE directement sur les mamelons ou autour pour éviter que votre bébé ingère ZORYVE ou y soit exposé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**Les produits suivants pourraient interagir avec ZORYVE :**

- érythromycine et énoxacine, utilisées pour traiter les infections bactériennes;
- kétoconazole oral, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- fluvoxamine, utilisée pour traiter certains troubles de santé mentale;
- cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures et les ulcères d'estomac.

Comment utiliser ZORYVE :

- Utilisez toujours ZORYVE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- ZORYVE s'applique sur la peau uniquement. Ne l'utilisez pas dans les yeux, la bouche ni le vagin.
- Faites pénétrer ZORYVE complètement.
- Lavez-vous les mains après l'application de ZORYVE.
- Si quelqu'un d'autre applique ZORYVE pour vous, il doit se laver les mains après l'application.

Dose habituelle

Appliquez ZORYVE sur les zones touchées une fois par jour.

Avant d'appliquer ZORYVE pour la première fois



Tirez délicatement sur l'embout pour casser la pièce de plastique qui le retient à la base.

Application de ZORYVE

Appliquez une fine couche de mousse ZORYVE **1 fois par jour** sur les zones touchées de la peau et/ou du cuir chevelu lorsqu'ils sont **secs**.

<p>Étape 1 : AGITER LE CONTENANT</p> <ul style="list-style-type: none">• Agitez bien le contenant avant chaque utilisation.	A circular illustration showing a hand holding the ZORYVE container and shaking it. There are curved lines around the container to indicate motion.
<p>Étape 2 : FAIRE SORTIR LA MOUSSE</p> <ul style="list-style-type: none">• Tenez le contenant à l'envers, à la verticale, et appuyez sur l'embout.• Faites sortir une petite quantité de mousse dans votre main.	A circular illustration showing a hand holding the ZORYVE container upside down. A small amount of foam is being dispensed from the nozzle into the hand.
<p>Étape 3 : APPLIQUER LA MOUSSE</p> <ul style="list-style-type: none">• Utilisez une quantité suffisante de mousse pour couvrir toutes les zones touchées d'une mince couche et faites pénétrer complètement le produit en frottant.• Si vous traitez le cuir chevelu, séparez les cheveux de façon à pouvoir appliquer ZORYVE directement sur les zones de peau touchées.• Lavez-vous les mains après l'application de la mousse ZORYVE, sauf si ce sont les mains qui sont traitées.	Three circular illustrations showing the application of ZORYVE foam. The top left shows foam being applied to the side of a face. The top right shows foam being applied to the hair on a head. The bottom center shows foam being applied to the chest area.

Surdose

Si vous appliquez trop de ZORYVE, essayez l'excédent.

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

Dose oubliée

Si vous oubliez d'appliquer ZORYVE, sautez la dose oubliée et reprenez la posologie habituelle le jour suivant.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de ZORYVE

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

Les effets secondaires peuvent inclure :

- nausées
- rhume
- maux de tête
- difficulté à dormir

Les effets secondaires rapportés dans le cadre des essais cliniques sur le roflumilast pris en comprimés pour traiter une affection appelée maladie pulmonaire obstructive chronique incluent :

- battements cardiaques rapides ou irréguliers
- étourdissements
- tremblements
- anxiété
- dépression

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Diarrhée (selles liquides ou molles fréquentes)	✓		

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Conserver le contenant à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, en position verticale. Ne pas congeler.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Le produit dans ce contenant sous pression est très inflammable. Ne pas utiliser à proximité d'une flamme nue ou d'étincelles.
- Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C.
- Ne pas percer le contenant ni le jeter au feu.

Pour en savoir plus sur ZORYVE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (www.arcutis.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-692-6729.

Le présent feuillet a été rédigé par Arcutis Canada, Inc.

Dernière révision : 12 novembre 2025.