

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-APREMILAST

comprimés d'apremilast

10 mg, 20 mg et 30 mg d'apremilast, pour administration orale

Immunosuppresseur sélectif

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario),
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
23 mai 2023

Date de révision : N.D.

Numéro de contrôle de la présentation : 259888

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	35

Pr APO-APREMILAST

comprimés d'apremilast

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg, 20 mg et 30 mg	croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir (30 mg seulement), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune (20 mg et 30 mg seulement), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, talc et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- **Psoriasis en plaques**

APO-APREMILAST est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques de modéré à grave qui sont candidats à la photothérapie ou à un traitement par voie générale.

Limites d'utilisation :

APO-APREMILAST n'a pas fait l'objet d'études en association avec d'autres traitements par voie générale (classiques ou modificateurs de la réponse biologique) ou avec la photothérapie pour le psoriasis et n'est donc pas indiqué dans ce contexte.

- **Arthrite psoriasique**

APO-APREMILAST, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué pour le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement antérieur par un médicament antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM), qui ne l'ont pas toléré ou chez qui il est contre-indiqué.

- **Maladie de Behçet**

APO-APREMILAST est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'aphtes buccaux associés à la maladie de Behçet qui sont candidats à un traitement par voie générale.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les patients de 65 ans ou plus pourraient être exposés à un risque plus élevé de complications, telles que diarrhée, nausées et vomissements graves causés par l'apremilast (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**). Aucune différence globale n'a été observée quant à l'efficacité de l'apremilast entre les patients adultes âgés (≥ 65 ans) et les patients adultes plus jeunes (< 65 ans) lors des études cliniques. Les données cliniques sur les patients de 75 ans ou plus sont limitées. APO-APREMILAST doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans ou plus.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de l'apremilast n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, APO-APREMILAST ne doit pas être utilisé chez cette population.

CONTRE-INDICATIONS

APO-APREMILAST est contre-indiqué :

- Chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un ou l'autre des excipients. Pour la liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Chez les femmes enceintes.
- Chez les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Tachyarythmie

On a signalé des cas peu fréquents de tachyarythmie, y compris de fibrillation auriculaire, lors des études de phase II/III. La fréquence de la tachyarythmie a été de 0,2 % chez les patients sous placebo et de 0,6 % chez les patients sous apremilast à 30 mg 2 f.p.j. Parmi ces événements, la fibrillation auriculaire s'est présentée selon une fréquence de 0,1 % chez les patients sous placebo et de 0,3 % chez les patients sous apremilast. Utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de tachyarythmie ou de maladie pouvant être aggravée par des accélérations de la fréquence cardiaque (p. ex. ischémie cardiaque ou insuffisance cardiaque congestive) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Endocrinologie et métabolisme

Perte de poids

Dans des études de phase III, une perte de poids cliniquement significative a été observée. Les pertes de poids de plus de 5 % de la masse corporelle de départ ont été observées plus souvent chez les femmes que chez les hommes. Les patients traités par APO-APREMILAST doivent faire vérifier leur poids régulièrement. Toute perte de poids inexplicite ou cliniquement significative devrait faire l'objet d'une évaluation, et l'arrêt d'APO-APREMILAST doit être envisagé.

Appareil digestif

Diarrhée, nausées et vomissements

Les médecins doivent aborder avec les patients et/ou leurs aidants le risque de diarrhée, de vomissements et de nausées lors de la prise d'APO-APREMILAST.

Lors d'études cliniques, l'apremilast a été associé à des effets indésirables graves, tels que diarrhée, nausées ou vomissements (fréquence de 0,11 %). Dans les rapports suivant sa mise en marché, l'apremilast a été associé à des cas de diarrhée, de nausées ou de vomissements graves qui ont parfois entraîné l'hospitalisation (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La plupart de ces événements sont survenus durant les quelques premières semaines de traitement.

Il faut envisager de suspendre ou de cesser l'administration d'APO-APREMILAST si les patients présentent des effets indésirables graves, tels que diarrhée, nausées ou vomissements.

Les patients âgés (≥ 65 ans), ceux qui prennent des médicaments ou qui ont des comorbidités (par exemple des maladies gastro-intestinales) propices à l'hypovolémie ou à l'hypotension pourraient être exposés à un risque plus grand de complications, comme la déshydratation, l'hypotension et les déséquilibres électrolytiques. Il faut prendre les précautions appropriées pour limiter le risque d'hypovolémie lorsqu'on administre l'apremilast à ces patients.

Système immunitaire

L'apremilast n'a pas fait l'objet d'études chez des patients souffrant de graves maladies immunologiques, de graves maladies infectieuses aiguës ni chez des patients psoriasiques traités au moyen d'immunosuppresseurs. L'expérience est limitée chez les patients présentant des infections latentes telles que tuberculose, hépatite virale, infection herpétique virale et zona. L'apremilast doit être utilisé avec prudence chez ces patients. L'apremilast n'est pas recommandé en association avec de puissants immunosuppresseurs, y compris, les traitements modificateurs de la réponse biologique et la cyclosporine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Troubles neurologiques

L'apremilast a été associé à une fréquence accrue de céphalées et de migraines durant la période avec témoins sous placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les médecins doivent aborder le risque de céphalées/migraines associé à APO-APREMILAST avec leurs patients et/ou leurs aidants.

Psychiatrie

Dépression

Lors des études de phase III sur le psoriasis, le traitement par l'apremilast a été associé à une augmentation des effets indésirables de dépression durant la période avec témoins sous placebo. La fréquence de la dépression ou de l'humeur dépressive a été de 1,44 % avec l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. et de 0,48 % avec le placebo. Dans les études de phase II/III, la fréquence des cas graves de dépression ou d'idées suicidaires a été $< 0,5$ % chez les patients traités par l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. Des fréquences similaires ont été observées lors des études sur l'arthrite psoriasique et la maladie de Behçet.

Avant d'utiliser APO-APREMILAST chez les patients qui ont des antécédents de dépression et/ou d'idées ou de comportements suicidaires, les prescripteurs doivent soigneusement peser les risques et les avantages du traitement par APO-APREMILAST chez de tels patients. Les médecins doivent aborder les événements indésirables psychiatriques avec leurs patients et/ou leurs aidants naturels. Il faut avertir les patients et/ou les aidants naturels d'informer le médecin si de tels événements surviennent.

Fonction rénale

On recommande une réduction de la posologie de l'apremilast à 30 mg une fois par jour chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). L'innocuité et l'efficacité de l'apremilast chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'ont pas été étudiées. Par conséquent, la prudence s'impose chez ces patients. On recommande d'évaluer la fonction rénale avant de commencer l'apremilast.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'apremilast n'a été menée chez la femme enceinte. L'apremilast est contre-indiqué durant la grossesse et ne doit pas être utilisé chez les femmes qui tentent de concevoir (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Programme de surveillance accrue des effets défavorables sur l'évolution de la grossesse

Le programme de surveillance accrue des effets défavorables sur l'évolution de la grossesse a été mis en place afin de recueillir des renseignements sur les effets de l'exposition aux APO-APREMILAST durant la grossesse. Les médecins sont encouragés à inscrire les femmes enceintes au Programme de surveillance accrue des effets défavorables sur l'évolution de la grossesse en composant le 1-800-667-4708 ou en visitant le [\[http://www.apotex.com/ca/fr/produits\]](http://www.apotex.com/ca/fr/produits).

Femmes qui allaitent

On ignore si l'apremilast ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Par conséquent, APO-APREMILAST est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'apremilast a été détecté dans le lait des souris allaitantes. On a observé une fréquence accrue de mortalité périnatale et postnatale des rejetons à des doses ≥ 80 mg/kg/jour ($\geq 4,0$ fois l'exposition clinique) (voir **TOXICOLOGIE**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'apremilast n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, l'apremilast ne doit pas être utilisé chez cette population.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les patients de 65 ans ou plus pourraient être exposés à un risque plus élevé de complications, telles que diarrhée, nausées et vomissements graves causés par l'apremilast (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**). Les données cliniques sur les patients de 75 ans ou plus sont limitées. L'apremilast doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans ou plus.

Surveillance et essais de laboratoire

Poids

Les patients traités par APO-APREMILAST doivent faire vérifier leur poids régulièrement. Toute perte de poids inexpliquée ou cliniquement significative devrait faire l'objet d'une évaluation, et l'arrêt d'APO-APREMILAST doit être envisagé.

Fonction rénale

On recommande d'évaluer la fonction rénale avant de commencer APO-APREMILAST.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors des essais de phase III sur le psoriasis, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été : diarrhée, nausées, infections des voies respiratoires supérieures, céphalées tensionnelles et céphalées (tableau 1). La fréquence de ces événements a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Plus particulièrement pendant la période avec témoins sous placebo, les nausées ont été signalées par 29,7 % des femmes (contre 9,9 % des hommes), la diarrhée chez 24,0 % des femmes (contre 14,6 % des hommes), les vomissements chez 7,9 % des femmes (contre 1,6 % des hommes) et les céphalées tensionnelles chez 11,5 % des femmes (contre 5,2 % des hommes). La majorité des cas de diarrhée, nausées, céphalées tensionnelles et céphalées ont commencé au cours des deux premières semaines de traitement et près de la moitié de ces effets indésirables s'étaient résolus dans les deux semaines suivant leur survenue. Ces événements ont pour la plupart été d'intensité légère, la fréquence des événements graves ayant varié de 0,1 % à 0,6 %.

Durant la période d'exposition à l'apremilast au cours des essais pivots sur le psoriasis, l'événement indésirable grave le plus fréquent chez les patients exposés à l'apremilast a été la néphrolithiase (0,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'arrêt du traitement chez les patients sous apremilast ont été : nausées, diarrhée, psoriasis, céphalées et vomissements.

Dans les études de phase III sur l'arthrite psoriasique, la diarrhée, les nausées et les céphalées ont été les effets indésirables du médicament les plus souvent signalés ($\geq 5\%$). La fréquence de ces événements a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Plus de la moitié de ces événements sont survenus au cours des 15 premiers jours d'exposition et plus de la moitié sont rentrés dans l'ordre au cours des 30 premiers jours.

Ces événements ont pour la plupart été d'intensité légère à modérée durant la période avec témoins sous placebo, la fréquence des épisodes graves variant de 0,2 % à 0,6 %.

Durant la période d'exposition à l'apremilast lors des essais pivots sur l'arthrite psoriasique, les

événements indésirables graves les plus fréquents chez les patients exposés à l'apremilast ont été l'arthropathie psoriasique (0,6 %), dont 6 cas sur ces 7 étaient des femmes. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement chez les patients sous apremilast ont été les nausées (2,2 %), la diarrhée (2,2 %) et les céphalées (1,5 %).

Durant la période contrôlée par placebo de l'étude de phase III sur la maladie de Behçet, les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent (≥ 10 %) ont été la diarrhée, les nausées, les céphalées et les infections des voies respiratoires supérieures. Ces effets indésirables ont pour la plupart été d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables graves observés chez les patients exposés à l'apremilast pendant la période contrôlée par placebo ont été le syndrome de Behçet (1 %), la migraine (1 %) et les lésions des tissus mous (1 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement chez les patients sous apremilast ont été les céphalées (1 %), les douleurs abdominales hautes (1 %), le syndrome de Behçet (1 %), les nausées (1 %) et les vomissements (1 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Lors de deux essais pivots de phase III d'une durée de 52 semaines sur le psoriasis (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) (voir **ESSAIS CLINIQUES**), 418 sujets se sont vu attribuer aléatoirement le placebo et 832 sujets, au moins une dose d'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. Incluant les sujets sous placebo qui sont passés à l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. à la semaine 16, en tout, 1 184 sujets ont été exposés à l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. Et en tout, 564 sujets ont reçu l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. pendant au moins 52 semaines. Les patients étaient âgés de 18 à 83 ans; l'âge médian global était de 46 ans.

Tableau 1. Événements indésirables survenus au cours du traitement selon une fréquence ≥ 2 % chez les sujets, peu importe le groupe traité, et une fréquence plus grande avec l'apremilast qu'avec le placebo durant les semaines 0-16 (données PSOR de phase III regroupées)

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Sujets selon le traitement initial à la semaine 0	
	Placebo (N = 418) n (%)	Apremilast à 30 mg 2 f.p.j. (N = 832) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	28 (6,7)	148 (17,8)
Nausées	28 (6,7)	138 (16,6)
Vomissements	7 (1,7)	31 (3,7)
Dyspepsie	4 (1,0)	25 (3,0)

Sujets selon le traitement initial à la semaine 0		
	Placebo (N = 418)	Apremilast à 30 mg 2 f.p.j. (N = 832)
Gêne abdominale	6 (1,4)	18 (2,2)
Selles fréquentes	1 (0,2)	17 (2,0)
Douleurs abdominales	6 (1,4)	17 (2,0)
Douleurs abdominales hautes	4 (1,0)	18 (2,2)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	27 (6,5)	70 (8,4)
Rhinopharyngite	29 (6,9)	61 (7,3)
Sinusite	6 (1,4)	18 (2,2)
Troubles du système nerveux		
Céphalée tensionnelle	14 (3,3)	61 (7,3)
Céphalée	14 (3,3)	48 (5,8)
Migraine	4 (1,0)	17 (2,0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	6 (1,4)	25 (3,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	4 (1,0)	23 (2,8)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	4 (1,0)	20 (2,4)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	4 (1,0)	20 (2,4)

L'apremilast a été évalué lors de trois essais pivots de phase III d'une durée de 52 semaines (les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) dotés de protocoles similaires, menés chez des patients adultes souffrant d'arthrite psoriasique évolutive. Dans les trois études, 1 493 patients se sont vu attribuer aléatoirement, dans des proportions égales, un placebo, l'apremilast à 20 mg deux fois par jour ou l'apremilast à 30 mg deux fois par jour. Les patients étaient âgés de 18 à 83 ans; l'âge médian global était de 51 ans.

Tableau 2. Événements indésirables survenus au cours du traitement selon une fréquence ≥ 1 % chez les sujets, peu importe le groupe traité, et une fréquence plus grande ($\geq 0,5$ %) avec l'apremilast qu'avec le placebo durant les semaines 0-16 (données APs de phase III regroupées)

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Patients tels qu'initialement traités à la semaine 0	
	Placebo n = 495 n (%)	Apremilast à 30 mg 2 f.p.j. n = 497 n (%)
Troubles cardiaques		
Palpitations	1 (0,2)	5 (1,0)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée ^a	14 (2,8)	83 (16,7)
Nausées ^a	22 (4,4)	76 (15,3)
Vomissements ^a	4 (0,8)	19 (3,8)
Douleurs abdominales hautes	1 (0,2)	13 (2,6)
Douleurs abdominales	8 (1,6)	13 (2,6)
Dyspepsie	6 (1,2)	11 (2,2)
Selles fréquentes	0 (0,0)	8 (1,6)
Reflux gastro-œsophagien	1 (0,2)	7 (1,4)
Flatulences	1 (0,2)	7 (1,4)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	5 (1,0)	9 (1,8)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (2,4)	21 (4,2)
Rhinopharyngite	9 (1,8)	14 (2,8)
Grippe	1 (0,2)	5 (1,0)
Examens diagnostiques		
Perte pondérale	2 (0,4)	7 (1,4)
Troubles du système nerveux		
Céphalée ^a	20 (4,0)	52 (10,5)
Étourdissements	6 (1,2)	11 (2,2)
Migraine	0 (0,0)	9 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2 (0,4)	8 (1,6)

^a Un patient a manifesté une réaction indésirable grave au médicament sous forme de nausées et vomissements dans le groupe sous apremilast à 30 mg 2 f.p.j.; un patient traité par l'apremilast à 20 mg 2 f.p.j. a présenté une réaction indésirable grave au médicament sous forme de diarrhée. Un patient traité par l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. a manifesté une réaction indésirable grave au médicament sous forme de céphalées.

L'apremilast a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (étude RELIEF) (voir **ESSAIS CLINIQUES**) menée chez des patients adultes atteints de la maladie de Behçet avec aphtes buccaux évolutifs. Au total,

207 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'apremilast à raison de 30 mg deux fois par jour ou un placebo deux fois par jour. La dose a été augmentée graduellement sur les 5 premiers jours. Après 12 semaines, tous les patients recevaient le traitement par l'apremilast à raison de 30 mg deux fois par jour. L'âge des patients allait de 19 à 72 ans, la moyenne s'établissant à 40 ans.

Tableau 3. Événements indésirables survenus au cours du traitement selon une fréquence $\geq 5\%$, peu importe le groupe traité, et une fréquence plus grande ($\geq 1\%$) avec l'apremilast qu'avec le placebo durant les semaines 0-12 (étude RELIEF)

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Patients tels qu'initialement traités à la semaine 0	
	Placebo (N = 103) n (%)	Apremilast à 30 mg 2 f.p.j. (N = 104) n (%)
Diarrhée ^a	21 (20,4)	43 (41,3)
Nausées ^a	11 (10,7)	20 (19,2)
Céphalée	11 (10,7)	15 (14,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (4,9)	12 (11,5)
Douleurs abdominales hautes	2 (1,9)	9 (8,7)
Vomissements ^a	2 (1,9)	9 (8,7)
Dorsalgie	6 (5,8)	8 (7,7)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	5 (4,9)	7 (6,7)
Arthralgie	3 (2,9)	6 (5,8)

^a Il n'y a eu aucun cas grave de diarrhée, de nausées ou de vomissements.

Effets indésirables peu courants au médicament lors des essais cliniques

Effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients sous apremilast lors des essais cliniques sur l'arthrite psoriasique et selon une fréquence d'au moins 0,5 % de plus qu'avec le placebo, chez moins de 2 % des patients sous apremilast (y compris lors des phases de prolongation) parmi des populations de patients atteints de psoriasis en plaques et autres, ou chez moins de 5 % des patients sous apremilast parmi des populations de patients atteints de la maladie de Behçet et selon une fréquence d'au moins 1 % de plus qu'avec le placebo :

- **Troubles cardiaques** : Palpitations
- **Troubles gastro-intestinaux** : Distension abdominale, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien
- **Troubles du système immunitaire** : Hypersensibilité
- **Infections et infestations** : Bronchite, grippe, pharyngite, pneumonie, rhinite
- **Épreuves de laboratoire** : Perte pondérale

- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Diminution de l'appétit
- **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : Arthralgie, spasmes musculaires, myalgie
- **Troubles du système nerveux** : Paresthésie, céphalée liée aux sinus
- **Troubles psychiatriques** : Dépression
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Toux
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Éruption cutanée

Le profil d'innocuité à long terme de l'apremilast a été comparable à celui qui a été observé avec l'apremilast lors de la période contrôlée par placebo des études sur l'arthrite psoriasique, le psoriasis ou la maladie de Behçet.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Appareil gastro-intestinal : Diarrhée, nausées et/ou vomissements graves, hémorragie gastro-intestinale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire, œdème de Quincke.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

In vitro, l'apremilast n'est pas un inhibiteur des cytochromes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 et n'est pas un inducteur des cytochromes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4. L'apremilast est un substrat, faiblement inhibiteur de la glycoprotéine P (gp-P), et n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs d'anions organiques (TAO)1 et TAO3, des transporteurs de cations organiques (TCO)2, du polypeptide de transport des anions organiques (PTAO)1B1 et PTAO1B3 ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Par conséquent, l'apremilast risque peu d'entraîner des interactions médicament-médicament cliniquement pertinentes lorsqu'il est coadministré avec des médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces enzymes CYP ou de ces transporteurs.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction significative n'a été observée lorsque 30 mg d'apremilast ont été administrés par voie orale avec du kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4), du méthotrexate et des contraceptifs oraux (substrats du CYP3A4) renfermant de l'éthinylestradiol et du norgestimate.

En association avec :

Puissants inducteurs du CYP3A4

L'exposition (ASC) à l'apremilast et ses concentrations maximales (C_{max}) ont respectivement diminué de 72 % et de 43 % lorsqu'il a été coadministré avec l'inducteur du CYP3A4 rifampicine, ce qui pourrait entraîner une baisse de l'efficacité clinique de l'apremilast. La coadministration de la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénobarbital,

carbamazépine, phénytoïne) avec l'apremilast n'est donc pas recommandée (tableau 4).

Cyclosporine

L'apremilast n'a pas été évalué et n'est pas indiqué en association avec de puissants immunosuppresseurs (p. ex. cyclosporine, tacrolimus). L'apremilast n'est pas recommandé en association avec de puissants immunosuppresseurs (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Limites quant à l'utilisation; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).

Agents thérapeutiques modificateurs de la réponse biologique

L'apremilast n'a pas été évalué et n'est pas indiqué en association avec les agents modificateurs de la réponse biologique pour le psoriasis ou l'arthrite psoriasique comme les anti-TNF et les anticorps dirigés contre l'unité p40 des IL-12/23. L'apremilast n'est pas recommandé en association avec ces agents modificateurs de la réponse biologique (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Limites quant à l'utilisation; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).

Tableau 4. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Rifampicine	EC	La coadministration du puissant inducteur du CYP3A4 rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 15 jours) avec une dose orale simple de 30 mg d'apremilast a donné lieu à une réduction de l'ASC et de la C_{max} de l'apremilast d'environ 72 % et 43 %, respectivement et pourrait entraîner une diminution de la réponse clinique à l'apremilast.	L'apremilast N'EST PAS RECOMMANDÉ en coadministration avec la rifampicine ou d'autres puissants inducteurs du CYP3A4.
Kétoconazole	EC	La coadministration du kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4, 400 mg 1 f.p.j.) avec une dose unique (20 mg) d'apremilast a fait augmenter l'ASC _{0-∞} et la C_{max} moyennes de l'apremilast d'environ 36 % et 5 %, respectivement, ce qui n'est pas cliniquement significatif.	L'apremilast peut être coadministré avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 comme le kétoconazole. Aucun ajustement posologique de l'apremilast n'est nécessaire lors d'une coadministration.
Méthotrexate	EC	On n'a observé aucune interaction médicament-médicament pharmacocinétique entre l'apremilast (30 mg 2 f.p.j.) et le méthotrexate (de 7,5 mg à 20 mg, une fois par semaine) chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique.	Dans le psoriasis, l'efficacité et l'innocuité de l'apremilast en association avec le méthotrexate n'ont pas été établies. Par conséquent, leur coadministration N'EST PAS INDIQUÉE.

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux	EC	On n'a noté aucune interaction médicament-médicament pharmacocinétique entre l'apremilast (30 mg 2 f.p.j.) et les contraceptifs oraux renfermant de l'éthinylestradiol (0,035 mg) et du norgestimate (0,18 mg/0,215 mg/0,25 mg).	L'apremilast peut être pris avec des contraceptifs oraux, sans causer d'interactions médicament-médicament cliniquement pertinentes. Aucun ajustement posologique de l'apremilast n'est nécessaire lors d'une coadministration.

Légende : ASC : aire sous la courbe; CYP : cytochrome P450; EC : essai clinique.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Étant donné que le millepertuis est un inducteur du CYP3A4 et que sa coadministration avec l'apremilast peut entraîner une perte d'efficacité ou une réduction de la réponse clinique, il n'est pas recommandé.

Effets médicament-épreuves de laboratoire

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Les études pharmacocinétiques menées dans la population ont démontré que la pharmacocinétique de l'apremilast était similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

APO-APREMILAST n'a pas été évalué en association avec de puissants immunosuppresseurs ou avec des agents modificateurs de la réponse biologique pour le psoriasis, l'arthrite psoriasique ou la maladie de Behçet comme les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) ou les anticorps dirigés contre l'unité p40 des IL-12/23; il n'est donc pas indiqué dans ce contexte (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Limites quant à l'utilisation**).

Dans le traitement de la maladie de Behçet, l'apremilast doit être prescrit par des médecins qui connaissent bien cette maladie et qui ont entièrement pris connaissance du profil d'efficacité et d'innocuité de l'apremilast.

Posologie recommandée et modification posologique

Posologie recommandée chez l'adulte (≥ 18 ans) :

La posologie recommandée d'APO-APREMILAST est de 30 mg deux fois par jour. Les comprimés d'APO-APREMILAST peuvent être pris avec ou sans aliments. Un calendrier

d'ajustement posologique initial est nécessaire comme l'indique le tableau 5 ci-dessous, pour réduire les risques de symptômes gastro-intestinaux.

Tableau 5. Calendrier d'ajustement posologique

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		Jour 6	
MATIN	MATIN	SOIR								
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'apremilast n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, l'apremilast ne doit pas être utilisé chez cette population.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans). Comme on dispose de peu de données sur les patients très âgés (≥ 75 ans), l'apremilast doit être utilisé avec prudence chez cette population de patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et grave.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

L'innocuité et l'efficacité de l'apremilast n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. La dose maximale recommandée d'APO-APREMILAST est de 30 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ClCr] inférieure à 30 mL par minute selon la méthode de Cockcroft et Gault). Pour l'ajustement posologique initial, utiliser uniquement la dose du matin au tableau 5 et omettre la dose du soir. Continuer par la suite à raison de 30 mg une seule fois par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux**).

Dose oubliée

Il faut informer les patients que s'ils oublient de prendre une dose d'APO-APREMILAST, ils doivent prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas doubler la dose suivante pour compenser.

Administration

Les comprimés APO-APREMILAST doivent être avalés entiers. Il ne faut ni écraser ni couper ni

mâcher les comprimés.

SURDOSAGE

En cas de surdose, les patients doivent consulter immédiatement un médecin. Le cas échéant, on administrera à ces patients des soins de soutien adaptés à leurs symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'apremilast est un inhibiteur à petite molécule de la phosphodiesterase 4 (PDE4), qui agit par voie intracellulaire en modulant un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. L'inhibition de la phosphodiesterase 4 fait augmenter les taux d'AMPc intracellulaire, ce qui réduit la réponse inflammatoire en modulant l'expression du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), de l'interleukine (IL)-23, de l'IL-17 et de l'IL-10.

Pharmacodynamie

Lors des essais cliniques réalisés chez des patients psoriasiques, l'apremilast a diminué l'épaisseur de l'épiderme au niveau des lésions, de même que l'infiltration par les cellules inflammatoires et l'expression des gènes pro-inflammatoires, y compris ceux de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), de l'IL-12/IL-23p40, de l'IL-23p19, de l'IL-17A, de l'IL-22 et de l'IL-8.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude à double insu avec témoins sous placebo et sous traitement actif, à répartition aléatoire, portant sur des doses multiples, et répartie sur quatre périodes avec permutation des groupes a été effectuée pour mesurer les effets de l'apremilast sur divers paramètres (intervalles) ÉCG chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé (N = 60). L'apremilast a été testé à une dose thérapeutique (30 mg 2 f.p.j. aux jours 1-4 et 30 mg 1 f.p.j. au jour 5) et à une dose suprathérapeutique (50 mg 2 f.p.j. aux jours 1-4 et 50 mg 1 f.p.j. au jour 5). L'apremilast à 30 mg et à 50 mg n'a pas exercé d'effet notable sur les espaces QTc, QRS ou PR au jour 5 du traitement. Pour le groupe recevant la dose thérapeutique de 30 mg, la fréquence cardiaque a augmenté entre 0,5 h et 4 h suivant l'administration de la dose du jour 5, avec une différence maximale moyenne par rapport au placebo de 3,4 bpm (IC à 90 % : 1,1-5,6) après 2 h. Pour le groupe recevant la dose suprathérapeutique de 50 mg 2 f.p.j., la fréquence cardiaque a augmenté entre 0,5 h et 4 h puis 23 h suivant l'administration de la dose du jour 5, avec une différence maximale moyenne par rapport au placebo de 4,9 bpm (IC à 90 % : 3,3-6,6) après 3 h (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Pharmacocinétique

Tableau 6. Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de l'apremilast après l'administration de 30 mg deux fois par jour chez des sujets atteints de psoriasis et d'arthrite psoriasique

Indication et dose	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-t} (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Psoriasis 30 mg 2 f.p.j. (N = 166)	382 (36,4)	9,67 (22,3)	3 425 (42,0)	8,76 (41,2)	122 (24,4)
Arthrite psoriasique 30 mg deux fois par jour (n = 61)	423 (42,6)	8,88 (25,4)	3 720 (49,6)	8,07 (36,5)	103 (26,1)

Légende : ASC : aire sous la courbe; C_{max} : concentration maximale; CL/F : clairance apparente; f.p.j. : fois par jour; t_{1/2} : demi-vie terminale; VF/L : volume de distribution apparent
Remarque : Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation [%]).

Absorption :

L'apremilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73 %, les pics plasmatiques (C_{max}) survenant après un intervalle médian (t_{max}) d'environ 2,5 heures. La pharmacocinétique de l'apremilast est linéaire, avec une augmentation de l'exposition générale proportionnelle à la dose et une augmentation de la C_{max} moins que proportionnelle à la dose pour la fourchette posologique administrée aux volontaires en bonne santé, soit de 10 à 100 mg par jour. Sa coadministration avec des aliments ne modifie pas l'étendue de son absorption (ASC et C_{max}), mais prolonge légèrement le temps d'atteinte de la concentration maximale (t_{max}) de l'apremilast, de 0,75 heure; par conséquent, l'apremilast peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution :

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

Métabolisme :

Après son administration orale chez l'être humain, l'apremilast se retrouve majoritairement dans la circulation (45 %), suivi du métabolite inerte M12 (39 %), un dérivé glucuroconjugué de l'apremilast O-déméthylé. Il subit un métabolisme important chez l'humain, qui produit jusqu'à 23 métabolites reconnus dans le plasma, l'urine et les selles. L'apremilast subit un métabolisme oxydatif des cytochromes (CYP), avec glucuronidation et hydrolyse non médiée par les CYP subséquentes. *In vitro*, la biotransformation de l'apremilast par les CYP est surtout médiée par le CYP3A4, et moindrement par les CYP1A2 et CYP2A6.

Excrétion :

La clairance plasmatique de l'apremilast est en moyenne d'environ 10 L/h chez les sujets en bonne santé, sa demi-vie d'élimination terminale étant d'environ 6 à 9 heures. Après l'administration orale d'apremilast radiomarqué, environ 58 % et 39 % de la radioactivité sont récupérés dans l'urine et les fèces, respectivement, environ 3 % et 7 % de la dose radioactive étant récupérée sous forme d'apremilast dans l'urine et les fèces, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

L'innocuité et l'efficacité d'APO-APREMILAST n'ont pas été établies chez les enfants. APO-APREMILAST ne doit pas être utilisé chez cette population (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Personnes âgées

On a étudié une dose orale simple de 30 mg d'apremilast chez de jeunes adultes et des sujets âgés en bonne santé. Chez les sujets âgés (de 65 à 85 ans), l'exposition à l'apremilast d'après l'ASC et la C_{max} a été d'environ 13 % et 6 % plus élevée, respectivement, que chez les sujets plus jeunes (de 18 à 55 ans). L'âge n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'apremilast (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Sexe

Lors d'une étude pharmacocinétique sur l'apremilast menée chez des volontaires en bonne santé, l'exposition ($ASC_{0-\infty}$) et les concentrations maximales (C_{max}) ont été de 31 % et de 8 % plus élevées chez les femmes que chez les sujets de sexe masculin. Le sexe n'a pas exercé d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'apremilast.

Race

La pharmacocinétique de l'apremilast chez des sujets de sexe masculin en bonne santé chinois et japonais est comparable à celle que l'on observe chez les sujets de sexe masculin en bonne santé de race blanche. Les analyses pharmacocinétiques fondées sur les données regroupées des études de phase I ont montré que l'exposition à l'apremilast est également similaire entre les personnes de race blanche d'origine hispanique ou non et chez les Afro-américains. L'exposition ($ASC_{0-\infty}$ ou ASC_{0-T}) et les concentrations maximales (C_{max}) ont été d'environ 5 % et 4 % inférieures chez les personnes d'origine asiatique et d'environ 11 % et 1 % supérieures chez les Afro-américains comparativement aux sujets de race blanche. La race et l'ethnicité n'ont pas exercé d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'apremilast.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'apremilast a été caractérisée chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh) et grave (catégorie C de Child-Pugh). L' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} ont diminué de 5,4 % et de 15,9 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée et de 1,6 % et 35 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave, avec des intervalles de confiance plus larges autour des rapports des moyennes géométriques; elles ne sont pas considérées comme cliniquement significatives (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale

Chez huit sujets atteints d'insuffisance rénale légère à qui on a administré une dose simple de 30 mg d'apremilast, l' $ASC_{0-\infty}$ a diminué d'environ 14 % et la C_{max} a augmenté d'environ 6 %. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l' $ASC_{0-\infty}$ a augmenté d'environ 23 % et la C_{max} a diminué d'environ 13 %. Ces changements de l' $ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} ne sont pas

considérés comme cliniquement significatifs (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez huit sujets atteints d'insuffisance rénale grave à qui on a administré une dose simple de 30 mg d'apremilast, l' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} de l'apremilast ont augmenté d'environ 88 % et 42 %, respectivement. Ces changements de l' $ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} sont considérés comme cliniquement significatifs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Polymorphisme génétique

Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement pour évaluer les polymorphismes génétiques.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder à une température entre 15 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé pelliculé biconvexe contient de l'apremilast et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir (30 mg seulement), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune (20 mg et 30 mg seulement), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés sont offerts dans les teneurs et conditionnements suivants :

Conditionnement	Teneur des comprimés	Description
Plaquette alvéolée de 56 comprimés (plaquettes de PVC/d'aluminium)	4 plaquettes alvéolées de 14 comprimés à 30 mg chacune	Le comprimé à 30 mg est pelliculé, de couleur rose foncé, en forme de losange, biconvexe et porte l'inscription « 30 » d'un seul côté.
Emballage de départ de 27 comprimés (plaquettes alvéolées de PVC/d'aluminium)	La portion d'ajustement posologique contient 13 comprimés : 4 comprimés à 10 mg, 4 comprimés à 20 mg, 5 comprimés à 30 mg pour un ajustement à la hausse, avec 14 autres comprimés à 30 mg pour une semaine d'administration à raison de 30 mg deux fois par jour.	Le comprimé à 10 mg est pelliculé, de couleur rose, en forme de losange, biconvexe et porte l'inscription « 10 » d'un seul côté. Le comprimé à 20 mg est pelliculé, de couleur brune, en forme de losange, biconvexe et porte l'inscription « 20 » d'un seul côté. Le comprimé à 30 mg est pelliculé, de couleur rose foncé, en forme de losange, biconvexe et porte l'inscription « 30 » d'un seul côté.

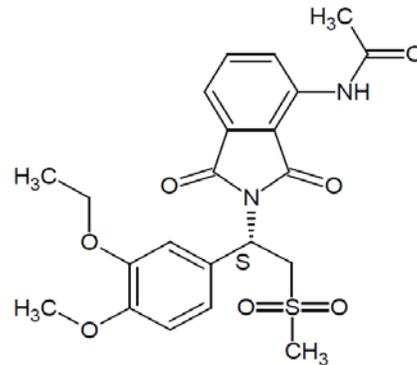
Légende : PVC : polychlorure de vinyle.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Apremilast
Nom chimique :	N-[2-[(1S)-1-(3-étoxy-4-méthoxyphényl)-2-(méthylsulfonyl)éthyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-iso-indol-4-yl]acétamide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₇ S 460,5 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

L'apremilast est une poudre blanche ou jaune pâle, non hygroscopique. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, très légèrement soluble dans le méthanol et soluble dans l'acétone.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, avec permutation, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique sur APO-APREMILAST en comprimés à 30 mg (Apotex Inc.) et OTEZLA^{MD} en comprimés à 30 mg (Amgen Canada Inc.) a été menée chez des volontaires adultes de sexe masculin et féminin, en bonne santé et à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité comparative chez 22 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Apremilast (1 x 30 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	2 765,4 3 008,5 (45,60)	2 680,2 2 919,2 (43,14)	103,2	98,0-108,6
ASC _I (ng·h/mL)	3 003,1 3 311,6 (51,59)	2 900,0 3 198,6 (48,97)	103,6	98,8-108,6
C _{max} (ng/mL)	329,7 341,9 (25,31)	316,7 329,0 (24,26)	104,1	96,5-112,3
T _{max} ³ (h)	3,01 (1,50-5,02)	2,75 (1,00-5,00)		
T _½ ⁴ (h)	7,38 (38,86)	7,58 (42,19)		

¹ Comprimés APO-APREMILAST à 30 mg (Apotex Inc.).

² Comprimés OTEZLA^{MD} (apremilast) à 30 mg (Amgen Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Psoriasis en plaques

Données démographiques et méthodologie des essais

Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) ont regroupé en tout 1 257 patients de 18 ans ou plus ayant reçu un diagnostic de psoriasis en plaques depuis au moins 12 mois, atteints d'un psoriasis en plaques de modéré à grave au moment de la visite de sélection (c.-à-d., surface corporelle [SC] affectée $\geq 10\%$, évaluation globale par le médecin-statique [ÉGMs] ≥ 3 [maladie modérée ou grave] et score PASI [*Psoriasis Area and Severity Index*] ≥ 12) et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement par voie générale. L'administration concomitante d'antipsoriasiques était interdite durant l'étude jusqu'à la semaine 32, à l'exception de corticostéroïdes de faible puissance pour le visage, les aisselles et l'aîne, de shampooing à base de goudron de houille et/ou de préparations à base d'acide salicylique pour le cuir chevelu. L'efficacité de l'apremilast chez des patients déjà soumis à un traitement de fond composé d'autres médicaments ou de photothérapie n'a pas été adéquatement étudiée.

Les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 suivaient un plan similaire jusqu'à la semaine 32. Dans les deux études, les patients se sont vu attribuer aléatoirement selon un rapport de 2:1 l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. ou un placebo pendant 16 semaines (phase contrôlée par placebo). Tous les patients ont commencé à prendre le médicament à l'étude à raison d'un ajustement posologique échelonné sur cinq jours. Des semaines 16 à 32, tous les patients ont reçu l'apremilast à raison de 30 mg 2 f.p.j. (phase d'entretien). Des semaines 32 à 52, un sous-groupe sélectionné de patients a été soumis à une phase de retrait aléatoire du traitement.

Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI-75 à la semaine 16. Le principal paramètre secondaire était la proportion de patients ayant obtenu un score d'ÉGMs de 0 (élimination des lésions) ou de 1 (quasi-élimination) à la semaine 16.

Les caractéristiques démographiques initiales étaient généralement similaires dans tous les groupes de traitement de chaque étude et comparables entre les études. Dans les deux études, l'âge des patients variait de 18 à 83 ans, avec un âge médian global de 46 ans. En tout, 108 patients (8,6 %) étaient âgés de ≥ 65 ans, dont 9 patients (0,7 %) de ≥ 75 ans. La majorité des patients (68 %) étaient de sexe masculin. Les patients étaient surtout de race blanche (90 %). Le tableau 7 résume les caractéristiques démographiques des patients de chaque essai au départ.

Tableau 7. Sommaire des caractéristiques démographiques des patients des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
PSOR-008 ESTEEM 1	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 52 semaines	Apremilast à 30 mg deux fois par jour <i>p.o.</i> ; placebo	n = 844	46,0 (18 à 82)	M = 573 F = 271
PSOR-009 ESTEEM 2	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 52 semaines	Apremilast à 30 mg deux fois par jour <i>p.o.</i> ; placebo	n = 411	45,4 (18 à 83)	M = 276 F = 135

Les caractéristiques de la maladie au départ étaient généralement similaires entre les groupes traités de chacune des études et comparables entre les études. La SC moyenne affectée au départ était de 25,19 % (médiane : 21,0 %), le score PASI moyen au départ était de 19,07 (score médian : 16,80) et les proportions de patients ayant des scores d'ÉGMs de 3 (modéré) et 4 (grave) au départ étaient de 70,0 % et 29,8 %, respectivement. Le temps moyen écoulé depuis le diagnostic du psoriasis en plaques était de 19 ans (médiane : 16,6 ans). En tout, 18 % des patients avaient des antécédents d'arthrite psoriasique.

Environ 35 % des patients n'avaient encore jamais reçu de photothérapie ni de traitement par voie générale classique ou modificateur de la réponse biologique pour leur psoriasis. Environ 30 % de tous les patients avaient reçu de la photothérapie, 38 % avaient reçu un traitement par voie générale classique et 30 % avaient reçu un traitement modificateur de la réponse biologique pour leur psoriasis.

Résultats de l'étude

Réponse clinique chez les patients atteints de psoriasis en plaques

La proportion de patients ayant obtenu des réponses PASI-75 et PASI-50 et un score d'ÉGMs de 0 (élimination des lésions) ou de 1 (quasi-élimination) est présentée au tableau 8 ci-dessous. L'apremilast a donné lieu à une amélioration significative du psoriasis en plaques de modéré à grave, comme en témoigne la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI-75 à la semaine 16 par rapport au placebo. Des améliorations cliniques attestées par l'ÉGMs et par des réponses PASI-50 ont aussi été observées à la semaine 16 (tableau 8).

La proportion de patients ayant cessé le traitement en date de la semaine 16 était de 12 % dans le groupe sous placebo et de 11 % dans le groupe sous apremilast lors de l'étude ESTEEM 1, et de 18 % dans le groupe sous placebo et 13 % dans le groupe sous apremilast lors de l'étude ESTEEM 2.

Tableau 8. Réponse clinique à la semaine 16^a lors des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (EAI^b; DOR^c)

	Étude ESTEEM 1		Étude ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast à 30 mg 2 f.p.j.	Placebo	Apremilast à 30 mg 2 f.p.j.
N	N = 282	N = 562	N = 137	N = 274
PASI^d-75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
ÉGMs^e élimination ou quasi-élimination^f, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI^d-50^f, n (%)	48 (17)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)

^a Toutes les valeurs p < 0,0001

^b EAI : ensemble d'analyse intégral

^c DOR : dernière observation reportée

^d PASI : *Psoriasis Area and Severity Index*

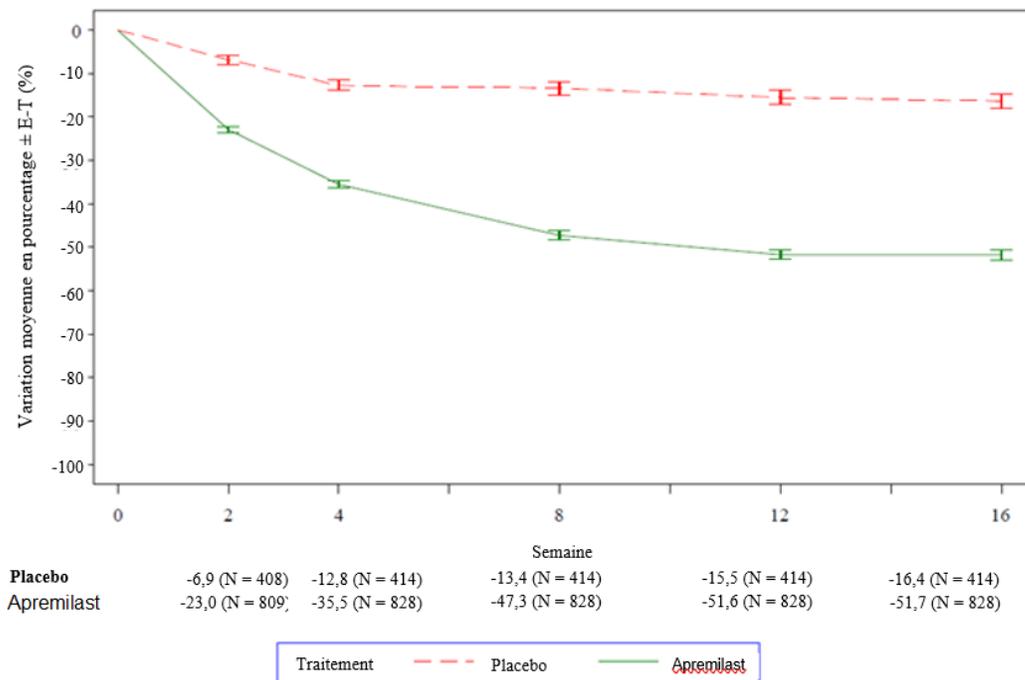
^e ÉGMs : évaluation globale par le médecin-statistique

^f Paramètre secondaire

Le bienfait clinique de l'apremilast sur le paramètre d'évaluation principal (c.-à-d., PASI-75) a été démontré dans tous les sous-groupes définis en fonction des caractéristiques démographiques et des caractéristiques cliniques de la maladie au départ (y compris durée du psoriasis et antécédents d'arthrite psoriasique), de l'utilisation antérieure d'antipsoriasisiques et de la réponse aux traitements antipsoriasisiques antérieurs. Des taux de réponse similaires ont été observés dans tous les sous-groupes définis selon le poids et indépendamment des degrés de gravité de la maladie au départ, y compris par SC.

La figure 1 présente les variations moyennes en pourcentage du score PASI entre les semaines 0 et 16.

Figure 1. Études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 : Variation moyenne en pourcentage (amélioration) du score PASI entre les valeurs de départ et celles de la semaine 16 ± erreur-type (EAI, DOR)



La méthode de la dernière observation reportée (DOR) a été utilisée pour l'imputation de valeurs de la variation en pourcentage du score PASI manquantes chaque semaine.

Arthrite psoriasique

Données démographiques et méthodologie des essais

L'innocuité et l'efficacité de l'apremilast ont été évaluées dans trois études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) dotées de protocoles similaires. En tout, 1 493 patients adultes souffrant d'arthrite psoriasique évolutive (≥ 3 articulations enflées et ≥ 3 articulations sensibles), malgré un traitement antérieur ou en cours par des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), ont été répartis aléatoirement. Les patients inscrits à ces études avaient reçu un diagnostic d'arthrite psoriasique depuis au moins six mois. La présence d'une lésion psoriasique cutanée d'au moins 2 cm de diamètre était requise pour l'étude PALACE 3. Un traitement antérieur par un agent modificateur de la réponse biologique, y compris un anti-TNF, était autorisé (jusqu'à 10 % pouvaient avoir connu un échec thérapeutique avec un anti-TNF). Dans les trois études, les patients se sont vu attribuer aléatoirement un placebo (n = 496), l'apremilast 20 mg (n = 500) ou l'apremilast 30 mg (n = 497) administrés par voie orale deux fois par jour. Les patients pouvaient recevoir en concomitance des doses stables de méthotrexate (MTX) (≤ 25 mg/semaine), de sulfasalazine (SSZ) (≤ 2 g/jour), de léflunomide (LEF) (≤ 20 mg/jour), de corticostéroïdes oraux à faible dose (équivalant à ≤ 10 mg de prednisone/jour), et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au cours de l'étude. L'attribution des traitements a été stratifiée selon l'utilisation d'ARMM à petites molécules au

début des études PALACE 1, 2 et 3 Les patients étaient aussi stratifiés selon la surface corporelle (SC) ≥ 3 % affectée par le psoriasis dans l'étude PALACE 3. Les patients qui avaient connu un échec thérapeutique avec > 3 agents pour l'arthrite psoriasique (petites molécules ou modificateurs de la réponse biologique) ou > 1 anti-TNF modificateur de la réponse biologique, étaient exclus.

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 (American College of Rheumatology) à la semaine 16. À la semaine 16, les patients dont le nombre d'articulations sensibles et enflées ne s'était pas amélioré d'au moins 20 % étaient considérés comme non répondeurs. Les patients sous placebo qui étaient considérés comme non répondeurs ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire afin de recevoir, à l'insu, selon un rapport de 1:1, l'apremilast à 20 mg 2 f.p.j. ou à 30 mg 2 f.p.j. Les patients déjà sous apremilast ont continué de suivre le traitement initial. À la semaine 24, tous les patients restants sous placebo se sont vu attribuer aléatoirement l'apremilast à 20 mg 2 f.p.j. ou à 30 mg 2 f.p.j. Les caractéristiques démographiques initiales sont présentées au tableau 9. En tout, 146 patients (9,8 %) étaient âgés de ≥ 65 ans, dont 19 patients (1,3 %) de ≥ 75 ans. Les patients étaient surtout de race blanche (94 %).

L'inscription des patients présentant des sous-types spécifiques d'arthrite psoriasique n'était pas restreinte pour les trois études. Les sous-types les plus fréquents représentés lors de ces essais étaient la polyarthrite symétrique (62,0 %) et l'oligoarthrite asymétrique (26,9 %). La durée médiane de l'arthrite psoriasique était de cinq ans. Un traitement antérieur par des ARMM à petites molécules était signalé chez 76,4 % des patients et un traitement antérieur par des ARMM biologiques était signalé chez 22,4 % des patients. La majorité des patients recevaient un traitement concomitant par au moins un ARMM, le plus courant étant le MTX (54,5 %). L'apremilast n'a pas été étudié en association avec des ARMM biologiques ou avec la cyclosporine.

Tableau 9. Sommaire des caractéristiques démographiques pour les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
PSA-002 PALACE 1	Phase de 24 semaines contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu, suivie d'une phase de prolongation de 28 semaines à double insu	Apremilast à 30 mg deux fois par jour <i>p.o.</i> ; apremilast à 20 mg deux fois par jour <i>p.o.</i> ; placebo	N = 504	50,4 (19 à 83)	M = 249 F = 255
PSA-003 PALACE 2	Phase de 24 semaines contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu, suivie d'une phase de prolongation de 28 semaines à double insu	Apremilast à 30 mg deux fois par jour <i>p.o.</i> ; apremilast à 20 mg deux fois par jour <i>p.o.</i> ; placebo	N = 484	50,9 (19 à 80)	M = 209 F = 275
PSA-004 PALACE 3	Phase de 24 semaines contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu, suivie d'une	Apremilast à 30 mg deux fois par jour <i>p.o.</i> ; apremilast à 20 mg deux fois par jour	N = 505	49,7 (18 à 77)	M = 236 F = 269

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
	phase de prolongation de 28 semaines à double insu	p.o.; placebo			

Résultats de l'étude

Réponse clinique chez les patients atteints d'arthrite psoriasique

L'apremilast a donné lieu à des améliorations significatives des signes et symptômes de l'arthrite psoriasique, comme en témoignent les critères de réponse ACR 20, comparativement au placebo à la semaine 16. La proportion de patients ayant présenté des réponses ACR 20/50/70 lors des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 est présentée au tableau 10.

Selon les données recueillies jusqu'à la semaine 52, rien n'indique une atténuation de l'efficacité sur le plan de la réponse ACR 20 jusqu'à 52 semaines de traitement continu par l'apremilast.

Tableau 10. Proportion de patients ayant présenté des réponses ACR 20/50/70 lors des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 à la semaine 16

Réponse	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3	
	Placebo ± ARMM N = 168	Apremilast à 30 mg deux fois par jour ± ARMM N = 168	Placebo ± ARMM N = 159	Apremilast à 30 mg deux fois par jour ± ARMM N = 162	Placebo ± ARMM N = 169	Apremilast à 30 mg deux fois par jour ± ARMM N = 167
ACR 20	19,0 %	38,1 %*	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %*
ACR 50	6,0 %	16,1 %	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %
ACR 70	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %

* $p \leq 0,01$ pour la comparaison entre l'apremilast et le placebo.

Remarque : Pour chaque étude, N correspond au nombre de patients répartis aléatoirement et traités en date de la semaine 16.

Dans l'ensemble, les proportions plus élevées de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 n'ont pas semblé être principalement dues à des améliorations moyennes d'un élément spécifique du score ACR (c.-à-d., nombre d'articulations sensibles, nombre d'articulations enflées, évaluation de la douleur par le patient, évaluation globale de la maladie par le patient, évaluation globale de la maladie par le médecin, score HAQ-DI et protéine C réactive).

Des réponses ACR 20 similaires ont été observées à la semaine 16 chez les patients qui présentaient les sous-types d'arthrite psoriasique polyarthrite symétrique et oligoarthrite asymétrique.

Dans les analyses *a posteriori* des données regroupées (études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3), on a observé un nombre significativement plus grand de réponses ACR 20

comparativement au placebo chez les hommes et les femmes traités par l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. La réponse ACR 20 ajustée en fonction du placebo à la semaine 16 a été plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (voir le tableau 11).

Tableau 11. Proportion de sujets (hommes et femmes) ayant obtenu une réponse ACR 20 modifiée à la semaine 16 dans l'analyse regroupée (EAI; INR)

Sexe	Placebo	Apremilast à 30 mg 2 fois par jour	Effet du traitement
Hommes	16,3 %	42,8 %	26,5 %
Femmes	21,1 %	32,4 %	11,6 %

EAI : ensemble d'analyse intégral; INR : imputation des non-répondeurs

Réponse sur le plan du fonctionnement physique

Les patients traités par l'apremilast ont manifesté une amélioration statistiquement significative de leur fonctionnement physique, comme en témoigne la variation du score d'invalidité du questionnaire d'évaluation de la santé HAQ-DI par rapport aux valeurs initiales, comparativement au placebo à la semaine 16. Les réponses ajustées en fonction du placebo au score HAQ-DI chez les patients traités par l'apremilast à 30 mg 2 f.p.j. ont été de -0,182, 0,140 et -0,127 lors des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, respectivement (toutes significatives, à une valeur $p < 0,01$).

Maladie de Behçet

Données démographiques et méthodologie des essais

Une étude multicentrique, contrôlée par placebo et à répartition aléatoire (étude RELIEF) a été menée auprès d'un total de 207 patients adultes présentant des aphtes buccaux évolutifs associés à la maladie de Behçet. Les patients avaient déjà été traités par au moins un agent non modificateur de la réponse biologique contre la maladie de Behçet et étaient candidats à un traitement par voie générale. Les patients satisfaisaient aux critères de l'ISG (*International Study Group*) pour la maladie de Behçet. Ils présentaient au moins 2 aphtes buccaux au moment de la sélection et au moins 2 aphtes buccaux au moment de la répartition aléatoire, mais aucune atteinte évolutive d'un organe principal. Aucun traitement concomitant contre la maladie de Behçet n'était autorisé.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir l'apremilast à 30 mg deux fois par jour ($n = 104$) ou un placebo ($n = 103$) pendant 12 semaines (phase contrôlée par placebo). À la fin des 12 semaines, tous les patients ont reçu l'apremilast à 30 mg deux fois par jour pendant les semaines 12 à 64 (phase de traitement actif en mode ouvert).

L'efficacité du traitement était évaluée en fonction du nombre d'aphtes buccaux et de la douleur associée aux aphtes buccaux. Le paramètre d'évaluation principal était l'aire sous la courbe (ASC) du nombre d'aphtes buccaux du départ à la semaine 12. Les paramètres d'évaluation secondaires incluaient d'autres mesures concernant les aphtes buccaux : douleur associée aux aphtes buccaux sur une échelle visuelle analogique (EVA), proportion de patients ayant obtenu la disparition des aphtes buccaux à la semaine 6 et ne présentant aucun aphte buccal à chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires, ainsi que proportion de patients ne

présentant aucun aphte buccal (réponse complète) pendant la phase contrôlée par placebo de 12 semaines.

L'âge des patients allait de 19 à 72 ans, la moyenne s'établissant à 40 ans. Les patients étaient atteints de la maladie de Behçet depuis en moyenne 6,84 ans. Tous les sujets avaient des antécédents d'aphtes buccaux récurrents et présentaient des aphtes évolutifs au début de l'étude. Le nombre moyen d'aphtes buccaux au début de l'étude était de 4,2 et de 3,9 dans les groupes apremilast et placebo, respectivement.

Résultats de l'étude

Réponse clinique chez les patients atteints de la maladie de Behçet

La prise de l'apremilast à 30 mg deux fois par jour a entraîné une atténuation significative des aphtes buccaux, comme l'indique l'ASC du nombre d'aphtes buccaux du départ à la semaine 12 ($p < 0,0001$), comparativement au placebo (tableau 12). Le nombre quotidien moyen d'aphtes buccaux pendant la phase de traitement contrôlée par placebo de 12 semaines était de 2,6 dans le groupe placebo et de 1,5 dans le groupe recevant l'apremilast à 30 mg deux fois par jour (différence de $-1,1$; IC à 95 % : $-1,6$ à $-0,7$).

Tableau 12. Réponse clinique des aphtes buccaux à la semaine 12 de l'étude RELIEF (population en ITT)

Paramètre	Placebo n = 103	Apremilast à 30 mg 2 f.p.j. N = 104	Différence absolue ajustée entre les traitements ^c
ASC du nombre d'aphtes buccaux du départ à la semaine 12 (IM)	Moy. (MC) 222,14	Moy. (MC) 129,54	92,60 ^a
Variation par rapport au départ du score de la douleur associée aux aphtes buccaux, tel que mesuré par EVA ^b à la semaine 12 (MMMR)	Moy. (MC) -18,7	Moy. (MC) -42,7	24,1 ^a
Proportion de sujets ayant obtenu la disparition des aphtes buccaux (absence d'aphtes buccaux) à la semaine 6, et qui continuaient de ne présenter aucun aphte buccal à chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires au cours de la phase de traitement contrôlée par placebo de 12 semaines	4,9 %	29,8 %	25,1 % ^a
Proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète des aphtes buccaux (absence d'aphtes buccaux) à la semaine 12 (INR)	22,3 %	52,9 %	30,6 % ^a

ASC : aire sous la courbe; EVA : échelle visuelle analogique; IM : imputation multiple; INR :

imputation des non-répondeurs; ITT : intention de traiter; MMR : modèle à effets mixtes pour mesures répétées; Moy. : moyenne; MC : méthode des moindres carrés

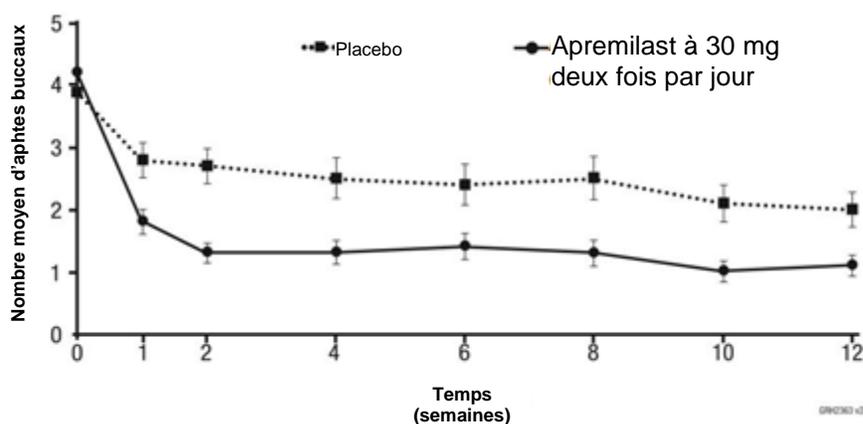
^a Valeur $p < 0,0001$ pour tous les sujets sous apremilast par rapport au placebo

^b EVA : 0 = aucune douleur, 100 = pire douleur possible

^c La différence ajustée dans les proportions représente la moyenne pondérée des différences entre les traitements pour les 4 strates combinant les facteurs liés au sexe et à la région et les pondérations du test de Cochran-Mantel-Haenszel.

La figure 2 présente le nombre moyen d'aphtes buccaux pour chaque groupe de traitement à chaque visite, et la figure 3 présente le score moyen de la douleur liée aux aphtes buccaux sur une échelle visuelle analogique pour chaque groupe de traitement à chaque visite.

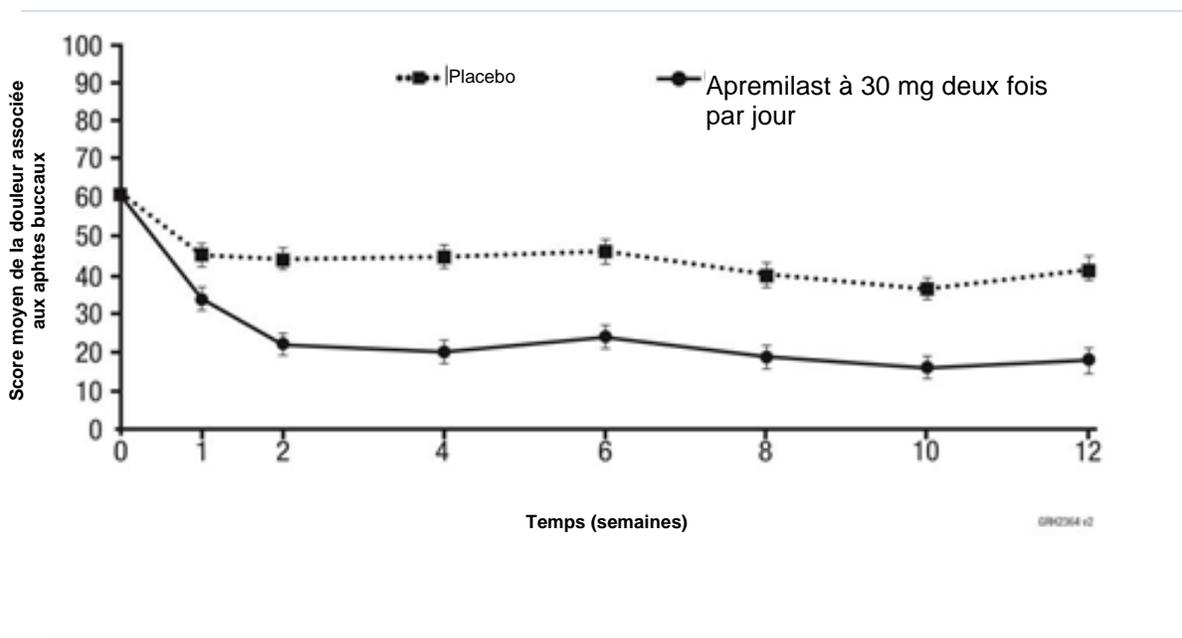
Figure 2. Nombre moyen d'aphtes buccaux aux différents points d'évaluation jusqu'à la semaine 12 (population en ITT)



Semaines	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	103	98	97	93	91	86	83	82
Apremilast à 30 mg 2 fois par jour, n	104	101	101	101	98	94	94	97

ITT : intention de traiter; E-T : erreur-type

Figure 4. Scores moyens (\pm E-T) de la douleur liée aux aphtes buccaux sur une échelle visuelle analogique aux différents points d'évaluation jusqu'à la semaine 12 (population en ITT)



Semaines	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	101	95	96	91	90	85	82	81
Apremilast à 30 mg 2 fois par jour, n	102	95	97	99	97	92	93	95

ITT : intention de traiter; E-T : erreur-type

La douleur liée aux aphtes buccaux a été évaluée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm où 0 = aucune douleur et 100 = pire douleur possible. Les scores moyens de douleur au départ sur l'échelle visuelle analogique étaient respectivement de 61,2 et de 60,8 dans le groupe apremilast à 30 mg deux fois par jour et dans le groupe placebo.

Sur les 104 patients répartis aléatoirement au départ pour recevoir l'apremilast à 30 mg deux fois par jour, 75 patients (environ 72 %) recevaient toujours ce traitement et présentaient toujours des atténuations des aphtes buccaux et une diminution de la douleur liée aux aphtes buccaux à la semaine 64 (données telles qu'observées).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

L'apremilast est un inhibiteur à petite molécule sélectif de la phosphodiesterase (PDE) 4, qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. La PDE4 agit en interrompant l'action de l'AMP cyclique (AMPC), un second messager intracellulaire qui maintient l'homéostasie immunitaire en inhibant la libération de médiateurs pro-inflammatoires et en favorisant la sécrétion de médiateurs anti-inflammatoires.

L'inhibition de la phosphodiesterase 4 fait augmenter les taux intracellulaires d'AMPC, qui en retour régule à la baisse la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF- α , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module aussi les taux de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10. Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-

inflammatoires ont été associés à l'arthrite psoriasique et au psoriasis. Dans des modèles cellulaires, l'apremilast inhibe la production du TNF- α dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain, les cellules synoviales, les cellules dendritiques plasmacytoïdes, les kératinocytes épidermiques, les cellules mononucléaires de la lamina propria et dans le sang entier. Parmi ses autres effets, mentionnons l'inhibition de l'IFN- γ et la production d'IL-23A (IL-23p19) et l'augmentation de la production d'IL-10 par les cellules mononucléaires, l'inhibition du GM-CSF, de l'IFN- γ , du TNF- α , de l'IL-5, de l'IL-13 et de l'IL-17 par les lymphocytes T et l'inhibition de la production d'IL-8 par les cellules polynucléaires. L'apremilast a aussi inhibé la formation des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse.

L'apremilast a été testé dans des modèles animaux d'inflammation rhumatologique et dermatologique aiguë. Chez la souris et le rat, l'apremilast a réduit la production générale aiguë de TNF- α d'une manière dépendante de la dose. Dans un modèle d'arthrite murin, l'apremilast a significativement inhibé l'activité arthritique (œdème de la patte) et réduit les signes histologiques d'atteinte arthritique dans l'articulation. Dans un modèle murin psoriasique, l'apremilast a réduit la gravité et l'incidence des lésions psoriasiformes, réduit l'épaississement et la prolifération épidermiques et ralenti l'expression du TNF- α et autres marqueurs de l'inflammation sur les greffons cutanés.

Des études pharmacodynamiques secondaires ont révélé que l'apremilast ne se lie pas de manière significative aux récepteurs de surface cellulaires et ils n'inhibent aucune des autres enzymes testées.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie clinique

Dans une étude ouverte sur le psoriasis réalisée auprès de 19 patients, le traitement par l'apremilast a été associé à une diminution de l'infiltration des cellules dendritiques et des lymphocytes T dans les lésions cutanées de l'épiderme et du derme, une diminution significative de la production *ex vivo* du TNF- α par le sang et une baisse significative de l'expression génique de l'iNOS dans la peau après 29 jours.

Dans un sous-groupe de 20 patients d'une étude ouverte sur l'apremilast pour le psoriasis en plaques réfractaire, l'apremilast a réduit l'épaisseur de l'épiderme lésionnel, diminué l'infiltration par les cellules dendritiques myéloïdes, les lymphocytes T et les cellules NK et ralenti l'expression des gènes pro-inflammatoires, y compris les gènes encodant l'iNOS, l'IL-12/IL-23p40, l'IL-23p19, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8.

Paramètres pharmacocinétiques

L'apremilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73 %, les pics plasmatiques (C_{max}) survenant après un intervalle médian (t_{max}) d'environ 2,5 heures. La pharmacocinétique de l'apremilast est linéaire, avec une augmentation de l'exposition générale proportionnelle à la dose et une augmentation de la C_{max} moins que proportionnelle à la dose pour la fourchette posologique administrée aux volontaires en bonne santé, soit de 10 à 100 mg par jour. La liaison de l'apremilast aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 68 %. Le volume de distribution apparent (V_d) moyen est de 87 L, ce qui indique une distribution extravasculaire. L'apremilast subit un métabolisme oxydatif des cytochromes (CYP), avec glucuronidation et hydrolyse non médiée par les CYP subséquentes. La clairance plasmatique de l'apremilast est en moyenne d'environ 10 L/h chez les sujets en bonne santé, sa demi-vie

d'élimination terminale étant d'environ 6 à 9 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

L'apremilast est doté d'un potentiel faible de toxicité aiguë. Chez la souris, la dose orale létale minimale a été > 2 000 mg/kg et les doses intraveineuses (I.V.) létales minimales ont été de 120 mg/kg et de > 120 mg/kg pour les mâles et les femelles, respectivement. Chez le rat, les doses I.V. létales minimales ont été de > 60 mg/kg et < 75 mg/kg et les doses orales létales minimales ont été de 2 000 mg/kg et > 300 mg/kg pour les mâles et les femelles, respectivement.

Toxicité de doses répétées

L'apremilast a fait l'objet d'une série d'études de toxicité sur des doses orales répétées d'une durée allant jusqu'à six mois chez la souris (doses de 10, 100 et 1 000 mg/kg/jour, équivalant à 0,8, 3,7 et 10 fois l'exposition clinique selon l'ASC), d'une durée de 12 mois chez le singe (doses de 60, 180 et 600 mg/kg/jour; équivalant à 2,3, 3,2 et 4,8 fois l'exposition clinique, selon l'ASC) et d'une durée de 90 jours chez le rat.

Une mortalité associée à l'apremilast a été observée chez la souris et le rat et a principalement été attribuée à une inflammation vasculaire et/ou périvasculaire. Les réponses inflammatoires liées à la dose ont surtout été observées chez la souris et le rat et incluaient : neutrophilie, lymphopénie et anomalies des protéines sériques (baisse de l'albumine, augmentation des globulines, augmentation de l'haptoglobine, de la protéine C réactive [PCR] et/ou du fibrinogène). Ces réponses inflammatoires ont été associées à l'artérite et à l'inflammation périvasculaire de divers tissus et organes (p. ex. mésentère, cœur, poumons, thymus, foie, muscles squelettiques, glandes mammaires, peau et pancréas) chez la souris et le rat, mais non chez le singe, même à des expositions générales plus élevées que celles atteintes chez la souris et le rat. On a observé une réversibilité complète ou partielle des signes inflammatoires chez la souris et le rat. D'autres organes cibles de la toxicité de l'apremilast incluent le foie (hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire bénigne du foie chez la souris) et les tissus lymphoïdes (déplétion lymphoïde variable des tissus lymphoïdes chez la souris et le rat).

La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour les études de six mois chez la souris et de 12 mois chez le singe a été de 10 mg/kg/jour et de 600 mg/kg/jour, respectivement.

Compte tenu des observations selon lesquelles l'apremilast induisait l'inflammation chez les rongeurs, une étude *in vitro* exploratoire a été effectuée. L'étude a démontré que l'apremilast stimule la production d'IL-6 chez les rongeurs, mais non chez les singes ni chez les humains.

Études sur la cancérogénicité

L'apremilast n'est pas cancérogène. Son administration orale quotidienne à des souris mâles et femelles à raison de 100 mg/kg/jour pendant 103 ou 99 semaines, respectivement, à raison de 300/200 mg/kg/jour (ramené à 200 mg/kg/jour à la semaine 73) pendant 98 ou 96 semaines, respectivement, à raison de 1 000 mg/kg/jour aux mâles pendant 73 semaines (administration terminée à la semaine 73), ou à raison de 1 000/500 mg/kg/jour (ramené à 500 mg/kg/jour à la semaine 73) à des femelles pendant 102 semaines, suivie d'une autopsie aux semaines 102/103 n'a révélé aucun signe de cancérogénicité (jusqu'à 8,8 fois l'exposition clinique selon

l'ASC).

Chez le rat, l'administration orale quotidienne à des mâles à raison de 3 mg/kg/jour pendant 91 semaines, à raison de 10/6 mg/kg/jour (ramené à 6 mg/kg/jour à la semaine 66) pendant 89 semaines et à raison de 20 mg/kg/jour pendant 66 semaines suivie d'une autopsie aux semaines 95 à 100 n'a révélé aucun signe de cancérogénicité (jusqu'à 0,08 fois l'exposition clinique selon l'ASC). De même, l'administration orale quotidienne à des rates à raison de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour jusqu'aux semaines 103, 101 et 94, respectivement, suivie d'une autopsie à la semaine 104, n'a révélé aucun signe de cancérogénicité (jusqu'à 1,1 fois l'exposition clinique selon l'ASC).

Études de génotoxicité

L'apremilast n'est pas génotoxique. L'apremilast n'a pas induit de mutation lors du test d'Ames ou des tests d'aberrations chromosomiques menés sur des lymphocytes du sang périphérique humain mis en culture en présence ou en l'absence d'activation métabolique. L'apremilast n'a pas été clastogène lors du test du micronoyau murin *in vivo* à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.

Fertilité chez le mâle

Dans une étude de fertilité chez la souris mâle, l'apremilast à raison de doses orales de 1, 10, 25 et 50 mg/kg/jour n'a exercé aucun effet sur la fertilité des mâles. La DSENO a été supérieure à 50 mg/kg/jour (3 fois l'exposition clinique selon l'ASC).

Fertilité chez la femelle et développement embryo-fœtal

Dans une étude mixte de fertilité chez la souris femelle et de toxicité développementale embryo-fœtale, portant sur des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, on a observé une altération du cycle œstral et de l'intervalle précédant la saillie à partir de la dose de 20 mg/kg/jour. Néanmoins, toutes les souris se sont accouplées et les taux de grossesse n'ont pas été affectés. La dose sans effet observé (DSEO) sur la fertilité des femelles a été de 10 mg/kg/jour (1 fois l'exposition clinique selon l'ASC).

Les souris gravides ont manifesté une augmentation du poids absolu et/ou relatif de leur cœur à partir de la dose de 20 mg/kg/jour. Un accroissement du nombre de résorptions précoces et une réduction du nombre de tarse ossifiés ont été observés aux doses \geq 20 mg/kg/jour (2 fois l'exposition clinique). Une réduction des poids fœtaux et un retard d'ossification de l'os supra-occipital du crâne ont été observés aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour, doses supérieures aux doses les plus fortes actuellement recommandées chez l'humain. La DSEO maternelle et développementale a été de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique selon l'ASC). Aucune malformation développementale n'a été observée jusqu'à la dose la plus élevée de 80 mg/kg/jour (4,0 fois l'exposition clinique). L'apremilast franchit la barrière placentaire chez la souris. L'apremilast ne s'est pas révélé tératogène chez la souris.

Dans une étude de toxicité développementale embryo-fœtale chez le singe, des doses orales de 20, 50, 200 et 1 000 mg/kg/jour ont donné lieu à une augmentation liée à la dose des pertes prénatales (avortements) à partir de la dose de 50 mg/kg/jour (2 fois l'exposition clinique). Aucune perte prénatale n'a été observée à la dose de 20 mg/kg/jour (1,4 fois l'exposition clinique). Aucun effet ni aucune malformation développementaux fœtaux liés au traitement n'ont été observés chez le singe jusqu'à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour au cours de

l'étude (3,5 fois l'exposition clinique selon l'ASC). L'apremilast franchit la barrière placentaire chez le singe. L'apremilast n'a pas été tératogène chez le singe.

Développement prénatal et postnatal

Lors d'une étude de développement prénatal et postnatal, l'apremilast a été administré par voie orale à des souris gravides à raison de 0, 10, 80 et 300 mg/kg/jour du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation. Un décès associé à un problème lors de la mise bas a été observé avec la dose de 300 mg/kg/jour. Des signes cliniques de toxicité maternelle associés à la mise bas ont aussi été observés chez une souris de chacun des groupes sous 80 et 300 mg/kg/jour. L'apremilast a été détecté dans le lait des souris allaitantes. Une mortalité périnatale et postnatale accrue chez les rejetons et une réduction de leur poids corporel durant la première semaine d'allaitement ont été observées avec les doses \geq 80 mg/kg/jour (\geq 4 fois l'exposition clinique). La mortalité des rejetons et les effets sur leur développement observés durant la première semaine de la période postnatale étaient probablement attribuables à la toxicité liée à l'apremilast chez les rejetons (baisse de leur poids et de leur viabilité) et/ou à l'absence de soins maternels (incidence plus élevée d'absence de lait dans l'estomac des rejetons). On n'a noté aucun effet de l'apremilast sur la durée de la grossesse, le nombre de souris gravides à la fin de la période de gestation, le nombre de souris ayant mis bas ou tout autre effet développemental chez les rejetons au-delà du jour 7 postnatal durant les périodes pré-sevrage et post-sevrage restantes. La DSEO pour la toxicité maternelle et la génération F1 a été de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique selon l'ASC).

RÉFÉRENCES

1. Comité canadien des lignes directrices sur le psoriasis. Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge du psoriasis en plaques, juin 2009.
2. Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptide and their receptor in psoriasis skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol* June 2007; 156(6):1272-7.
3. Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, Rohane P, Zeldis JB, Hu CC, *et al.* An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5):1529- 38.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(3):451-85.
5. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ *et al.* Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 1020-1026.
6. Monographie d'OTEZLA^{MD}, comprimés d'apremilast, Amgen Canada Inc.; Date de révision : 5 août 2020, numéro de contrôle : 233030

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr APO-APREMILAST

comprimés d'apremilast

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'APO-APREMILAST et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-APREMILAST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi APO-APREMILAST est-il utilisé?

APO-APREMILAST est utilisé chez les adultes pour traiter :

- le psoriasis en plaques modéré ou grave;
- le rhumatisme psoriasique; dans ces cas, APO-APREMILAST est utilisé seul ou en association avec le méthotrexate. Il est administré si vous ne pouvez pas utiliser un autre type de médicament appelé « antirhumatismaux modificateurs de la maladie » (ARMM) ou si vous avez essayé sans succès l'un de ces médicaments;
- les ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet.

APO-APREMILAST n'est pas approuvé en vue d'une utilisation en association avec d'autres médicaments oraux pour le traitement du psoriasis, avec des agents biologiques (comme les anti-TNF et les anticorps dirigés contre l'unité p40 des IL-12/23) ou avec la photothérapie (luminothérapie à l'aide de rayons UV).

Comment APO-APREMILAST agit-il?

APO-APREMILAST appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4). Il renferme de l'apremilast (ingrédient actif), qui agit en réduisant l'activité de la PDE4. Cette réduction atténue l'inflammation de la peau et des articulations.

Contre-indications

Ne prenez pas APO-APREMILAST si :

- vous êtes allergique à l'apremilast ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous allaitez. On ignore si APO-APREMILAST passe dans le lait maternel. APO-APREMILAST ne doit pas être utilisé si vous allaitez.
- vous êtes âgé de moins de 18 ans.
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. On ignore si les APO-APREMILAST peuvent causer du tort au bébé à naître. Si vous prenez des APO-APREMILAST pendant que vous êtes enceinte, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Programme de surveillance accrue des effets défavorables des APO-APREMILAST sur l'évolution de la grossesse.

Ingrédient médicinal

Apremilast

Ingrédients non médicinaux

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, oxyde de fer jaune (20 mg et 30 mg seulement), oxyde de fer noir (30 mg seulement), oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

Formes pharmaceutiques

Comprimés : 10 mg, 20 mg et 30 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-APREMILAST si :

- vous avez des problèmes de reins.
- vous avez des antécédents d'un problème cardiaque, appelé tachyarythmie (battements cardiaques rapides ou palpitations cardiaques).
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- vous êtes atteint de tuberculose ou d'une infection virale comme l'hépatite virale,

l'herpès ou le zona.

- vous prenez des immunosuppresseurs (comme la cyclosporine).
- vous avez des antécédents de dépression et/ou d'idées ou comportements suicidaires.
- vous avez une tension artérielle basse.
- vous avez d'autres problèmes médicaux.
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

APO-APREMILAST peut entraîner une perte de poids. Votre médecin devra surveiller votre poids régulièrement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin ou votre pharmacien de tout médicament que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments et produits suivants peuvent interagir avec APO-APREMILAST :

- rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose.
- médicaments utilisés pour maîtriser les convulsions, comme le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne.
- médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine et le tacrolimus.
- méthotrexate, que vous prenez pour traiter le psoriasis.
- agents biologiques, comme les anti-TNF et les anticorps dirigés contre l'unité p40 des IL-12/23.
- millepertuis, une plante médicinale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez APO-APREMILAST exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il faut prendre APO-APREMILAST par la bouche et l'avalier entier, avec ou sans aliments. Il ne faut pas écraser, couper ou mâcher les comprimés.

Dose habituelle chez l'adulte

La dose recommandée est de 30 mg deux fois par jour. Lorsque vous commencez à prendre APO-APREMILAST, la dose doit être graduellement augmentée; vous devez donc suivre les instructions ci-dessous.

Calendrier d'ajustement des doses :

Jour 1		Jour 2		Jour 3	
MATIN		MATIN	SOIR	MATIN	SOIR
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg
Jour 4		Jour 5		Jour 6	
MATIN	SOIR	MATIN	SOIR	MATIN	SOIR
20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Surdose

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-APREMILAST, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose d'APO-APREMILAST, prenez-la dès que vous y pensez. S'il est presque l'heure de prendre votre dose suivante, laissez tomber la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, APO-APREMILAST peut entraîner des effets secondaires. Si vous êtes gravement incommodé par l'un des effets secondaires suivants, prévenez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien :

- diarrhée
- nausées
- vomissements
- maux de tête

- infection des voies respiratoires supérieures (p. ex., rhume)
- grippe (courbatures, fatigue, fièvre)
- diminution de l'appétit
- malaise abdominal, indigestion
- fatigue, troubles du sommeil
- maux de dos
- sensibilité ou douleur articulaire
- étourdissements

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Migraine	✓		
Dépression		✓	
Perte de poids		✓	
PEU FRÉQUENT			
Palpitations : Battements de cœur rapides et/ou irréguliers	✓		
Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Infection des poumons : Essoufflement, respiration difficile et douloureuse, toux, respiration sifflante et fièvre		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hémorragie gastro-intestinale (saignement dans le tube digestif) : selles noires et poisseuses; sang provenant du rectum; vomissement de sang			✓
Diarrhée grave : Selles molles et liquides			✓
Nausées graves : Envie de vomir			✓
Vomissements graves			✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive.

Pour tout effet inattendu ressenti pendant la prise d'APO-APREMILAST, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez APO-APREMILAST à une température entre 15 °C et 30 °C.

Conservez les comprimés APO-APREMILAST et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant la page Web [Déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer

sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-APREMILAST :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux consommateurs. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements destinés aux consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 23 mai 2023