

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Apremilast Devatis

Composition

Principes actifs

Apremilast

Excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté (60 mg / 120 mg / 180 mg par comprimé pelliculé 10 mg / 20 mg / 30 mg), croscarmellose sodique (correspond à 0,27 mg / 0,54 mg / 0,81 mg par comprimé pelliculé 10 mg / 20 mg / 30 mg sodium), stéarate de magnésium.

Pelliculage: hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol 400, oxyde de fer rouge E172, oxyde de fer jaune E172, talc (uniquement pour les comprimés pelliculés 30 mg), oxyde de fer noir E172 (uniquement pour les comprimés pelliculés 30 mg).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés de 10 mg, 20 mg, 30 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Psoriasis

Apremilast Devatis est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu à une autre thérapie systémique, ne l'ont pas tolérée ou lorsque celle-ci est contre-indiquée.

Arthrite psoriasique

Apremilast Devatis est indiqué en monothérapie ou en association avec des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) dans le traitement de l'arthrite psoriasique active chez les patients adultes qui n'ont pas répondu à une thérapie antérieure par les DMARD, ne l'ont pas tolérée ou lorsque celle-ci est contre-indiquée.

Posologie/Mode d'emploi

La dose recommandée pour les patients atteints de psoriasis ou d'arthrite psoriasique est de 30 mg deux fois par jour par voie orale, le matin et le soir à environ 12 heures d'intervalle, en utilisant un schéma de titration initiale tel que présenté dans le tableau suivant.

Schéma de titration de la dose

Information professionnelle des médicaments à usage humain

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

Psoriasis, arthrite psoriasique

Pendant les études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement. Le traitement doit être reconsidéré en l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.

A l'exception des DMARD non biologiques pour le traitement de l'arthrite psoriasique, l'association thérapeutique avec d'autres traitements systémiques ainsi qu'avec la PUVA n'a pas été évaluée. La thérapie combinée avec des agents biologiques n'a pas été évaluée et n'est pas recommandée en raison du risque théorique d'un cumul d'effets indésirables.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés d'Aprémilast Devatis doivent être avalés sans être croqués et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Ne pas écraser, fractionner ou croquer les comprimés.

Instructions posologiques particulières

Pédiatrie (<18 ans)

La sécurité et l'efficacité d'Aprémilast Devatis n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose d'Aprémilast Devatis n'est nécessaire.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données sont limitées chez les patients avec insuffisance rénale modérée. La dose d'Aprémilast Devatis doit être réduite à 30 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault). Pour la titration initiale de la dose dans ce groupe de patients, il est recommandé de titrer l'aprémilast uniquement selon les doses matinales indiquées dans le schéma de titration ci-dessus et d'omettre la dose du soir. Il n'existe aucune donnée relative aux patients dialysés. L'utilisation de l'aprémilast chez ce groupe de patients n'est pas recommandée (voir «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Grossesse (voir «Grossesse/Allaitement»).

Mises en garde et précautions

Posologie en cas d'insuffisance rénale

La dose doit être réduite à 30 mg d'Apremilast Devatis une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. L'utilisation chez les patients dialysés n'est pas recommandée.

Dépressions

Le traitement par Apremilast Devatis peut être associé à des dépressions comme effet indésirable. Une évaluation soignée du rapport bénéfice-risque doit être réalisée avant d'utiliser Apremilast Devatis chez des patients avec des antécédents de dépressions et/ou d'idées ou de comportement suicidaires. Il faut avertir les patients, les aidants et les proches d'être très attentifs à l'apparition et/ou aggravation d'une dépression, d'idées suicidaires ou à toute autre modification de l'humeur et d'informer immédiatement le médecin si de tels évènements surviennent.

Une évaluation soignée du rapport bénéfice-risque doit être réalisée à l'apparition de tels évènements en ce qui concerne la poursuite du traitement par Apremilast Devatis.

Infections préexistantes

L'utilisation d'apremilast n'a pas été évaluée chez les patients présentant des infections bactériennes actives ou des infections au VHC, VHB et VIH; le médicament ne doit donc pas être utilisé chez ces patients.

Diarrhée, nausées et vomissements

Des cas sévères de diarrhée, de nausées et de vomissements associés à l'utilisation d'apremilast ont été signalés après la commercialisation du médicament. La plupart des évènements sont survenus dans les premières semaines de traitement. Dans certains cas, les patients ont été hospitalisés. Les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients prenant des médicaments pour réduire le volume ou contre l'hypotension peuvent être à plus haut risque de complications. Les patients qui ont réduit la dose ou arrêté apremilast se sont rapidement rétablis.

Si le patient présente une diarrhée, des nausées ou des vomissements sévères, l'arrêt du traitement par Apremilast Devatis peut s'avérer nécessaire.

Intolérances

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

La coadministration d'apremilast et de plusieurs doses de rifampicine a entraîné une baisse de l'ASC et de la concentration sérique maximale (C_{max}) de l'apremilast d'environ 72% et 43% respectivement. L'exposition à l'apremilast est diminuée en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p.ex. la rifampicine), ce qui peut entraîner une réponse clinique inférieure. L'utilisation concomitante d'Apremilast Devatis et d'inducteurs puissants du cytochrome P450, p.ex. la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, n'est donc pas recommandée.

L'administration concomitante de kétoconazole a entraîné une hausse d'environ 36% et 5% respectivement de l'AUC_{0-∞} et de la C_{max} moyennes de l'apremilast, ce qui n'est pas cliniquement significatif. Apremilast Devatis peut être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 tel que le kétoconazole.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'apremilast 30 mg deux fois par jour et le méthotrexate, tant chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (n=12) ayant reçu du MTX en dose unique de 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg ou 20 mg que chez les patients sans arthrite psoriasique (n=3) ayant reçu des doses orales stables de MTX (entre 7,5 mg et 20 mg pendant au moins 3 mois).

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'apremilast et les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. Apremilast Devatis peut être pris en même temps que des contraceptifs oraux.

Grossesse, Allaitement

Femmes en âge de procréer

Des méthodes contraceptives fiables doivent être utilisées pendant le traitement par l'apremilast.

Grossesse

On ne dispose pas d'études suffisantes et bien contrôlées concernant l'utilisation d'apremilast chez les femmes enceintes. L'apremilast est contre-indiqué pendant la grossesse.

À des doses d'apremilast dépassant la dose maximale actuellement recommandée chez l'humain, on a observé des effets comme une perte embryofœtale chez les souris et les singes ainsi qu'un poids fœtal réduit et une ossification retardée chez les souris. Aucun de ces effets n'a été observé lorsque l'exposition correspondait à 1,3 fois l'exposition clinique (voir «Données précliniques»).

Allaitement

L'apremilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes. On ne sait pas si l'apremilast ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

L'apremilast est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Apremilast Devatis n'a aucune influence sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de phase III sur l'arthrite psoriasique (APs) et le psoriasis (études PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3, PALACE 4 ainsi qu'ESTEEM 1 et ESTEEM 2) étaient des troubles gastro-intestinaux (GI), incluant des diarrhées (15,7%) et des nausées (13,9%). Ces effets indésirables GI étaient généralement de sévérité légère à modérée, 0,3% des cas de diarrhée et 0,3% des cas de nausées étant décrits comme sévères. En général, ces effets indésirables sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement et se sont résolus en quatre semaines. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient: infections des voies respiratoires supérieures (8,4%), céphalées (7,9%) et céphalées de tension (7,2%). Dans l'ensemble, la plupart des effets indésirables ont été jugés comme étant de sévérité légère ou modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents constatés dans les études de phase III sur l'APs et le psoriasis ayant entraîné l'arrêt du traitement au cours des 16 premières semaines étaient la diarrhée (1,7%) et les nausées (1,5%). L'incidence globale des effets indésirables sévères était faible et n'a pas montré d'atteinte particulière de systèmes d'organes spécifiques.

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

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classes de systèmes d'organes (MedDRA SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été déterminés à partir des données des études cliniques de phase III du programme de développement clinique de l'aprémilast. Les fréquences des effets indésirables indiquées sont celles rapportées dans les bras apremilast des quatre études de phase III menées dans l'arthrite psoriasique (APs) (n=1945) ou des deux études de phase III menées dans le psoriasis (n=1184) (seule la fréquence la plus élevée observée dans les deux bases de données est indiquée). Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10'000$).

Infections et affections parasitaires

Fréquents: bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite.

Affections du système immunitaire

Occasionnels: hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: baisse de l'appétit.

Affections psychiatriques

Fréquents: troubles du sommeil, dépressions.

Affections du système nerveux

Fréquents: migraine, céphalées de tension, céphalées.

Affections cardiaques

Occasionnels: tachyarythmie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: toux.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: diarrhée (15,7%), nausées (13,9%).

Fréquents: vomissements, selles fréquentes, douleur abdominale haute, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnels: rash.

Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Fréquents: dorsalgies.

Affections générales et anomalies au site d'administration

Fréquents: fatigue.

Occasionnels: perte de poids.

Informations complémentaires

Réactions d'hypersensibilité

Les patients avec hypersensibilité confirmée ont rapporté une sensation de gorge serrée, un prurit, une urticaire, des papules et un rash.

Perte de poids

Le poids des patients a fait l'objet d'un contrôle de routine dans les études cliniques. Jusqu'à la semaine 16 du traitement, une perte de poids a été rapportée comme EI chez 9 patients (0,8%) du groupe traité par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour et chez 1 patient (0,2%) du groupe placebo. Après 52 semaines, la perte de poids médiane observée chez les patients traités par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour atteignait 1,40 kg. Au total, une perte de poids de plus de 5% a été observée chez 19,2% des patients recevant l'aprémilast. La perte de poids n'a été rapportée comme EI sévère chez aucun des patients. Deux patients au total (0,2%) ont arrêté le traitement par l'aprémilast en raison de l'effet indésirable d'une perte de poids. La perte de poids n'a eu de répercussion clinique manifeste chez aucun des patients.

Dépression

Pendant la période contrôlée contre placebo des études cliniques de phase III dans le psoriasis, une dépression a été rapportée chez 1,2% des patients (14/1184) traités par l'aprémilast contre 0,5% des patients (2/418) recevant le placebo. Aucun de ces cas de dépression n'était sévère ni n'a entraîné la sortie de l'étude.

Pendant la période contrôlée contre placebo des études cliniques de phase III dans l'APs, une dépression a été rapportée chez 0,9% des patients (18/1945) traités par l'aprémilast contre 0,7% des patients (5/671) recevant le placebo. La dépression/humeur dépressive a été rapportée comme EI sévère chez 0,1% (2/1945) des patients traités par l'aprémilast et chez aucun des patients traités par placebo. Trois patients traités par l'aprémilast (3/1945; 0,2%) ont arrêté leur participation à l'étude en raison d'une dépression ou d'une humeur dépressive.

Au cours des études de phases II et III avec apremilast, on a observé 2 cas d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide et aucun suicide pour l'aprémilast comparé à 2 suicides pour le placebo.

Autres groupes de patients particuliers

Sécurité chez les patients âgés

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

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Le profil de sécurité d'apremilast n'a pas été évalué chez les patients atteints d'APs ou de psoriasis présentant une insuffisance hépatique.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Dans les études cliniques menées dans l'APs et le psoriasis, le profil de sécurité a été comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et ceux ayant une fonction rénale normale. La sécurité d'apremilast chez les patients atteints d'APs ou de psoriasis présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère n'a pas été étudiée.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Apremilast a été évalué chez des volontaires sains ayant reçu une dose quotidienne totale maximale de 100 mg (50 mg deux fois par jour) administrée pendant 4,5 jours sans signe de toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller les patients sur la survenue de signes et symptômes d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié. Un traitement symptomatique et de soutien est recommandé en cas de surdosage.

Propriétés/Effets

Code ATC

L04AA32

Mécanisme d'action

L'aprémilast est un inhibiteur à petites molécules de la phosphodiesterase 4 (PDE4) pris par voie orale. La PDE4 est une PDE spécifique à l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) importante pour les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 fait augmenter les taux d'AMPc intracellulaire. Les mécanismes spécifiques influençant le psoriasis/l'arthrite psoriasique ne sont pas encore entièrement élucidés.

Pharmacodynamique

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'arthrite psoriasique, l'aprémilast a modulé significativement, mais n'a pas inhibé totalement, la libération d'IL-1 α , d'IL-6, d'IL-8, de MCP-1, de MIP-1 β , de MMP-3 et de TNF- α dans le plasma. Après un traitement de 40 semaines par l'aprémilast, on a observé une réduction des taux plasmatiques d'IL-17 et d'IL-23 ainsi qu'une augmentation de l'IL-10. Dans les études cliniques sur des patients atteints de psoriasis, l'aprémilast a réduit l'épaisseur de l'épiderme touché par les lésions, l'infiltration par les cellules inflammatoires et l'expression des gènes pro-inflammatoires, y compris ceux codant pour l'oxyde nitrique synthase inducible (NOSi), l'IL-12/IL-23p40, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8.

À des concentrations plasmatiques thérapeutiques, l'aprémilast n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT chez les volontaires sains.

Efficacité clinique

Arthrite psoriasique

Expériences provenant des études cliniques sur les patients souffrant d'arthrite psoriasique prétraités par DMARD à petites molécules et/ou agents biologiques.

La sécurité et l'efficacité d'apremilast ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo (études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3), menées selon la même méthodologie chez 1493 patients adultes atteints d'APs active (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses à la pression) malgré un traitement de fond antérieur par DMARD biologiques (p.ex. anti-TNF) ou traitement existant par DMARD à petites molécules. Les patients inclus dans ces études avaient un diagnostic d'APs depuis au moins 6 mois. Une lésion cutanée de psoriasis répondant aux critères (d'au moins 2 cm de diamètre) était également exigée dans l'étude PALACE 3. Les patients avec échec > 3 substances utilisées contre l'APs (petites molécules ou agents biologiques) ou > 1 anti-TNF biologique ont été exclus de l'étude. Des patients présentant chaque sous-type d'APs, dont une polyarthrite symétrique (62,0%), une oligoarthrite asymétrique (26,9%), une arthrite interphalangienne distale (IPD) (6,2%), une arthrite mutilante

(2,7%) et une spondylite prédominante (2,1%) ont été inclus dans les trois études. Des patients avec enthésite préexistante (63%) et dactylite préexistante (42%) ont été inclus.

Dans les trois études, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (n=496), apremilast 20 mg (n=500) ou apremilast 30 mg (n=497) deux fois par jour par voie orale. Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, l'affectation au traitement a été stratifiée selon le traitement initial par DMARD à petites molécules existant lors de l'inclusion (initial). Dans PALACE 3, une atteinte de psoriasis de $\geq 3\%$ de la surface corporelle (SC) représentait un critère de stratification supplémentaire. Pendant l'étude, les patients pouvaient recevoir un traitement adjuvant avec des doses stables de méthotrexate (MTX) (≤ 25 mg/semaine; 54,5%), sulfasalazine (SSZ) (≤ 2 g/jour; 9,0%), léflunomide (LEF) (≤ 20 mg/jour; 7,4%), corticostéroïdes oraux à faible dose (correspondant à ≤ 10 mg de prednisone par jour; 13,9%) et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS; 70,7%). L'administration d'apremilast en association à des DMARD biologiques n'a pas été évaluée.

Un prétraitement uniquement par DMARD à petites molécules a été renseigné pour 76,4% des patients et par des agents biologiques pour 22,4%, dont 7,8% qui étaient en échec d'un traitement de fond antérieur par un agent biologique. La durée médiane de l'APs était de 5 ans.

Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 20 (American College of Rheumatology) à la semaine 16. Les patients ne présentant pas d'amélioration d'au moins 20% du nombre d'articulations douloureuses à la pression et gonflées après 16 semaines ont été considérés comme non-répondeurs. Les patients non-répondeurs du groupe placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir en aveugle apremilast 20 mg deux fois par jour ou 30 mg deux fois par jour. Le traitement initial a été poursuivi chez les patients sous apremilast. Après 24 semaines, tous les patients sous placebo restants ont été re-randomisés pour recevoir apremilast 20 mg deux fois par jour ou apremilast 30 mg deux fois par jour. À la fin des 52 semaines de traitement, les patients ont pu poursuivre la prise d'apremilast 20 mg ou 30 mg pendant un maximum de 5 ans au total (260 semaines) dans le cadre des études d'extension à long terme en ouvert des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3.

Le nombre de patients atteignant une réponse ACR 20/50/70 dans les études PALACE 1/2/3 après 16, 24 et 52 semaines est présenté dans le Tableau 1. Par rapport au placebo, le traitement par l'apremilast a induit des améliorations significatives des signes et symptômes de l'APs, évalués selon le critère d'une réponse ACR 20 à la semaine 16. Les réponses ACR 20/50/70 étaient maintenues jusqu'à la semaine 24. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'apremilast attribué par randomisation au début de l'étude, la réponse ACR 20/50/70 a été maintenue jusqu'à la semaine 52 comprise. Des 497 patients initialement randomisés pour recevoir l'apremilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75%) sont entrés dans les études d'extension à long terme et, parmi ceux-ci, 221 patients (59%) étaient encore sous traitement après 260 semaines. La réponse ACR s'est maintenue jusqu'à 5 ans dans les études d'extension à long terme.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Tableau 1: Nombre de patients avec réponse ACR 20/50/70 dans les études PALACE 1/2/3 après 16, 24 et 52 semaines

	PALACE 1				PALACE 2				PALACE 3			
	Placebo		Apremilast 30 mg deux fois par jour		Placebo		Apremilast 30 mg deux fois par jour		Placebo		Apremilast 30 mg deux fois par jour	
	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%
ACR 20												
Semaine 16	168	19,0 %	168	38,1 %***	159	18,9 %	162	32,1 %**	169	18,3 %	167	40,7% ***
Semaine 24	168	13,1 %	168	35,1 %***	159	15,7 %	162	24,7 %*	169	15,4 %	167	31,1% ***
Semaine 52 ^a	N/A ^b		130	54,6 %	N/A ^b		116	52,6 %	N/A ^b		127	63,0%
ACR 50												
Semaine 16	168	6,0 %	168	16,1 %**	159	5,0 %	162	10,5 %	169	8,3 %	167	15,0%
Semaine 24	168	4,2 %	168	19,0 %***	159	8,8 %	162	11,7 %	169	7,7 %	167	16,2% *
Semaine 52 ^a	N/A ^b		130	24,6 %	N/A ^b		118	18,6 %	N/A ^b		126	30,2%
ACR 70												
Semaine 16	168	1,2 %	168	4,2 %	159	0,6 %	162	1,2 %	169	2,4 %	167	3,6%
Semaine 24	168	0,6 %	168	10,1 %***	159	3,1 %	162	2,5 %	169	3,6 %	167	5,4%
Semaine 52 ^a	N/A ^b		130	13,8 %	N/A ^b		118	6,8 %	N/A ^b		125	10,4%

N/A = non applicable.

* $p \leq 0,05$ comparé au placebo; ** $p \leq 0,01$ comparé au placebo; *** $p \leq 0,001$ comparé au placebo.

^a Le taux de réponse sur 16 et 24 semaines se réfère à n=nombre de patients randomisés, le taux de réponse à la semaine 52 se réfère à n=nombre de patients restés dans l'étude jusqu'à ce jalon temporel.

^b Pas de placebo après la semaine 24.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Les réponses observées dans le groupe traité par l'apremilast étaient comparables chez les patients recevant ou non des traitements adjuvants par DMARD, dont le MTX (Tableau 2). Chez les patients précédemment prétraités uniquement par des DMARD à petites molécules ou par des agents biologiques et qui avaient reçu l'apremilast, le taux de réponse ACR 20 était plus élevé jusqu'à la semaine 16 comparé aux patients traités par placebo (Tableau 3).

Des taux de réponse ACR 20 comparables ont été observés chez les patients atteints de différents sous-types d'APs, dont l'arthrite IPD; le nombre de patients présentant les sous-types arthrite mutilante et spondylite prédominante était toutefois trop faible pour permettre une évaluation significative.

Tableau 2: Nombre de patients avec réponse ACR 20 dans les études PALACE 1/2/3 après 16 semaines avec ou sans traitement adjuvant par DMARD

	Placebo		Apremilast 30 mg deux fois par jour	
	N ^a	%	N ^a	%
<i>Monothérapie</i>				
PALACE 1	58	10,3%	62	46,8%
PALACE 2	46	15,2%	49	22,4%
PALACE 3	68	13,2%	66	39,4%
<i>Avec traitement adjuvant par DMARD</i>				
PALACE 1	110	23,6%	106	33,0%
PALACE 2	113	20,4%	113	36,3%
PALACE 3	101	21,8%	101	41,6%

^a n représente le nombre de patients randomisés et traités dans chaque sous-groupe

Tableau 3: Nombre de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 dans les études PALACE 1, 2 et 3 après l'utilisation préalable d'agents biologiques à la semaine 16

Étude de sous-groupe	Placebo		Apremilast 30 mg deux fois par jour	
	N ^a	%	N ^a	%
<i>Traitement précédent uniquement par DMARD à petites molécules (patients naïfs d'agents biologiques)</i>				
PALACE 1	120	23,3%	124	41,1%
PALACE 2	135	20,7%	134	34,3%
PALACE 3	121	20,7%	124	42,7%
<i>Traitement précédent par agents biologiques^b</i>				
PALACE 1	41	4,9%	41	26,8%
PALACE 2	23	8,7%	23	21,7%

Information professionnelle des médicaments à usage humain

PALACE 3	48	12,5%	43	34,9%
----------	----	-------	----	-------

DMARD = antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

^a n est le nombre de patients randomisés et traités dans chaque sous-groupe concerné.

^b Les participants pouvaient avoir été prétraités par des agents biologiques et aussi par des DMARD à petites molécules.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, les améliorations du score de l'échelle d'activité de la maladie («Disease Activity Scale», DAS) DAS28 calculé en utilisant la valeur de la protéine C réactive (CRP) et le pourcentage de patients obtenant une réponse selon les critères d'évaluation de la réponse dans l'APs (PsARC) modifiés, étaient supérieures dans le groupe apremilast par rapport au groupe placebo à la semaine 16 (valeur p nominale <0,0004, valeur p <0,0017 respectivement). Ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 24. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'apremilast attribué par randomisation au début de l'étude, le score DAS28 (CRP) et la réponse PsARC ont été maintenus jusqu'à la semaine 52 comprise. Le ralentissement de la progression des lésions structurelles n'a pas été évalué. Aux semaines 16 et 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique de l'arthrite psoriasique (nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses (à la pression)) et des manifestations cutanées du psoriasis ont été observées chez les patients traités par l'apremilast. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'apremilast attribué par randomisation au début de l'étude, ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 comprise. Dans les études d'extension à long terme, la réponse clinique s'est maintenue jusqu'à 5 ans pour les mêmes paramètres de l'activité périphérique de la maladie et des manifestations cutanées du psoriasis.

Fonction physique et qualité de vie

Par rapport au placebo, les patients traités par l'apremilast 30 mg deux fois par jour montraient après 16 semaines et 24 semaines une amélioration significativement supérieure du score HAQ-DI moyen par rapport au score initial. Après 16 semaines, le pourcentage des répondeurs HAQ-DI (amélioration $\geq 0,3$ par rapport au score initial) était plus élevé dans le groupe apremilast 30 mg que dans le groupe placebo (Tableau 4). Par rapport au placebo, l'amélioration du score HAQ-DI a été maintenue plus de 52 semaines chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'apremilast.

Tableau 4: Modification du score HAQ-DI par rapport au score initial dans les études PALACE 1/2/3 à la semaine 16, 24 et 52

	Placebo		Apremilast 30 mg deux fois par jour	
	N ^a	Modification	N ^a	Modification
<i>PALACE 1</i>				
Semaine 16	168	-0,086	168	-0,244**
Semaine 24	168	-0,076	168	-0,258***

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Semaine 52	N/A ^b		132	-0,318
<i>PALACE 2</i>				
Semaine 16	159	-0,053	162	-0,193**
Semaine 24	159	-0,085	162	-0,206*
Semaine 52	N/A ^b		117	-0,330
<i>PALACE 3</i>				
Semaine 16	169	-0,065	167	-0,192**
Semaine 24	169	-0,053	167	-0,192**
Semaine 52	N/A ^b		127	-0,350

* $p \leq 0,05$ pour l'aprémilast vs. placebo; ** $p \leq 0,01$ pour l'aprémilast vs. placebo; *** $p \leq 0,001$ pour l'aprémilast vs. placebo.

^a Le taux de réponse sur 16 et 24 semaines se réfère à n=nombre de patients randomisés, le taux de réponse à la semaine 52 se réfère à n=nombre de patients restés dans l'étude jusqu'à ce jalon temporel.

^b Pas de placebo après la semaine 24.

HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; 0 = meilleur résultat; 3 = plus mauvais résultat; ce questionnaire permet d'évaluer les capacités du patient à effectuer les activités suivantes: s'habiller/faire sa toilette, se (re)lever, manger, marcher, atteindre et attraper un objet, préhension, hygiène et activités de la vie courante.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé, mesurées par les variations par rapport aux valeurs initiales du score du questionnaire de santé «Short Form Health Survey» version 2 (SF-36v2) et du score du questionnaire d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques –fatigue (FACIT-fatigue) ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast par rapport à ceux recevant le placebo.

L'amélioration de la fonction physique, évaluée selon HAQ-DI, SF-36v2PF et le score de FACIT-Fatigue, s'est maintenue jusqu'à 5 ans dans les études d'extension à long terme.

Psoriasis

La sécurité et l'efficacité d'apremilast ont été évaluées dans deux études multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) menées chez 1257 patients âgés de 18 ans et plus présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec $\geq 10\%$ de surface corporelle (SC) atteinte, qui avaient un score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 et un score sPGA (static Physician Global Assessment) ≥ 3 (psoriasis modéré ou sévère) et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique.

Ces études ont été menées selon la même méthodologie jusqu'à la semaine 32. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir apremilast 30 mg deux fois par jour ou le placebo pendant 16 semaines (phase contrôlée contre placebo); ensuite, de la semaine 16 à 32, tous les patients ont reçu apremilast 30 mg deux fois par jour (phase d'entretien). Pendant la

phase randomisée de sevrage du traitement (semaines 32 à 52), les patients randomisés initialement pour recevoir le traitement par l'apremilast et ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75% (PASI 75) (étude ESTEEM 1) ou d'au moins 50% (PASI 50) (étude ESTEEM 2) ont été re-randomisés après 32 semaines pour recevoir le placebo ou apremilast 30 mg deux fois par jour. Les patients re-randomisés pour recevoir le placebo et ayant perdu leur réponse PASI-75 (étude ESTEEM 1) ou 50% de leur amélioration PASI (ESTEEM 2) après 32 semaines par rapport au score initial, ont de nouveau été traités par l'apremilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui n'avaient pas obtenu la réponse PASI spécifiée à la semaine 32 ou qui avaient été randomisés initialement pour recevoir le placebo ont poursuivi le traitement par l'apremilast jusqu'à la semaine 52.

L'administration de l'apremilast en association avec des DMARD biologiques n'a pas été évaluée. À la fin des 52 semaines de traitement, les patients ont pu poursuivre la prise d'apremilast 30 mg en ouvert dans les études d'extension à long terme ESTEEM 1 et ESTEEM 2 pendant un maximum de 5 ans au total (260 semaines).

Dans les deux études, le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients atteignant une réponse PASI 75 après 16 semaines. Le principal critère secondaire était le pourcentage de patients obtenant un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16. Les autres critères d'évaluation étaient la surface corporelle (SC) atteinte, l'échelle visuelle analogique (EVA) du prurit, l'atteinte unguéale (NAPSI), l'atteinte du cuir chevelu (ScPGA) et les résultats des questionnaires sur la qualité de vie (DLQI et SF-36 MCS).

Pour les deux études, l'âge médian était de 45,8 ans (18-83 ans). À l'inclusion, la SC atteinte moyenne était de 25,19% (médiane 21,0%), le score PASI moyen de 19,07 (médiane 16,80) et le pourcentage de patients ayant un score sPGA de 3 (modéré) et 4 (sévère) était respectivement de 70,0% et 29,8%. Environ 30% des patients avaient reçu antérieurement une photothérapie et 54% un traitement systémique conventionnel et/ou une biothérapie pour le traitement du psoriasis (échecs de traitement inclus), dont 37% ayant reçu antérieurement un traitement systémique conventionnel et 30% une biothérapie. Environ un tiers des patients n'avait pas reçu préalablement de photothérapie, de traitement systémique conventionnel ou de biothérapie. Au total, 18% des patients avaient des antécédents d'arthrite psoriasique.

Les pourcentages de patients ayant obtenu des réponses PASI 50, PASI 75 et PASI 90 et un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous. Par rapport au placebo, le traitement par l'apremilast a induit une amélioration significative du psoriasis en plaques modéré à sévère, démontrée par le pourcentage de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 16. Des améliorations cliniques ont également été démontrées pour la réponse sPGA, PASI 50 et PASI 90 après 16 semaines.

Tableau 5: Réponse clinique après 16 semaines dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (FAS^c; LOCF)

Information professionnelle des médicaments à usage humain

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast 30 mg deux fois par jour*	Placebo	Apremilast 30 mg deux fois par jour*
N	282	562	137	274
PASI ^a 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA ^b „blanchi“ ou „presque blanchi“, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)

* p <0,0001 pour toutes les comparaisons contre placebo sauf pour la réponse PASI 90 dans l'étude ESTEEM 2 qui était de p = 0,0042.

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

^b sPGA = Static Physician Global Assessment (évaluation globale par le médecin).

^c FAS = Full Analysis Set (analyse intégrale).

Le bénéfice clinique d'apremilast a été démontré dans plusieurs sous-groupes définis en fonction des caractéristiques démographiques initiales, des caractéristiques cliniques initiales de la maladie (incluant la durée du psoriasis et les antécédents d'arthrite psoriasique), d'un prétraitement par des agents anti-psoriasiques et de la réponse aux prétraitements du psoriasis. Des taux de réponse comparables ont été observés dans tous les sous-groupes définis en fonction du poids. Par rapport au placebo, la réponse à apremilast était rapide, avec des améliorations significativement plus importantes des signes et symptômes du psoriasis après deux semaines, dont le score PASI, la gêne ou douleur cutanée et le prurit. En général, les réponses PASI étaient obtenues après 16 semaines et maintenues jusqu'à la semaine 32.

Pendant la phase randomisée de sevrage du traitement (semaines 32-52) de l'étude ESTEEM 1, le pourcentage moyen d'amélioration du score PASI est resté stable par rapport aux valeurs initiales chez les patients re-randomisés pour recevoir apremilast à la semaine 32 (81-88%). Presque 61% de ces patients présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Parmi les patients re-randomisés pour recevoir le placebo à la semaine 32, 11,7% présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Les patients re-randomisés pour recevoir le placebo ont plus rapidement perdu la réponse PASI 75 que les patients rerandomisés pour recevoir apremilast. La durée moyenne jusqu'à la perte de la réponse PASI 75 chez les patients re-randomisés pour recevoir le placebo ou apremilast était de 5,1 ou 17,7 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 2, la durée médiane jusqu'à la première perte de la réponse PASI 50 chez les patients re-randomisés pour recevoir le placebo ou apremilast à la semaine 32 était de 12,4 ou 21,9 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 1, on a observé une amélioration significative (recul) du psoriasis unguéal, évaluée sur la base du pourcentage moyen de modification du NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) par rapport aux valeurs initiales (apremilast 30 mg deux fois par jour: -22,5%; placebo: +6,5%; $p < 0,0001$), chez les patients traités par l'apremilast contre placebo après 16 semaines. Des améliorations comparables ont également été observées dans l'étude ESTEEM 2 (apremilast 30 mg deux fois par jour: -29,0%; placebo: -7,1%, $p = 0,0052$). D'autres améliorations du psoriasis unguéal ont été observées chez les patients traités en continu par l'apremilast, le pourcentage de modification moyen du NAPSI par rapport aux valeurs initiales après 32 semaines était de -43,6% dans ESTEEM 1 et de -60,0% dans ESTEEM 2.

Dans l'étude ESTEEM 1, des améliorations significatives du psoriasis du cuir chevelu de degré au moins modéré (≥ 3) ont été observées chez les patients sous apremilast par rapport au groupe placebo, démontrées par le pourcentage de patients atteignant après 16 semaines un score ScPGA (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment) blanchi (0) ou minimal (1) (46,5% vs. 17,5%; $p < 0,0001$). Des résultats comparables ont été observés dans l'étude ESTEEM 2 (apremilast 30 mg deux fois par jour 40,9%; placebo 17,2%; $p < 0,0001$).

Dans les études ESTEEM 1 et 2, des améliorations significatives de la qualité de vie ont été observées chez les patients sous apremilast comparé au groupe placebo, démontrées à l'aide des questionnaires DLQI (Dermatology Life Quality Index) et SF-36v2MCS.

Des 832 patients initialement randomisés pour recevoir l'apremilast 30 mg deux fois par jour, 443 (53%) sont entrés dans les études d'extension à long terme ESTEEM 1 et ESTEEM 2 et, parmi ceux-ci, 115 patients (26%) étaient encore sous traitement après 260 semaines. D'une manière générale, les améliorations du score PASI, de la SC atteinte, du prurit, de l'atteinte unguéale ainsi que de la qualité de vie se sont maintenues jusqu'à 5 ans chez les patients ayant poursuivi le traitement par l'apremilast dans les études d'extension en ouvert ESTEEM 1 et ESTEEM 2.

Étude LIBERATE

La sécurité et l'efficacité d'apremilast et de l'étanercept ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (LIBERATE), qui incluait au total 250 patients âgés de 18 ans et plus souffrant d'un psoriasis en plaques modéré à sévère avec une atteinte $\geq 10\%$ de la SC, un score PASI ≥ 12 et un score sPGA ≥ 3 (psoriasis modéré ou sévère) et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique. Les patients inclus devaient aussi avoir présenté une réponse insuffisante à au moins un traitement systémique conventionnel ou présenter une intolérance ou une contre-indication à un tel traitement; de plus, les participants à l'étude ne devaient pas avoir reçu de prétraitement par des agents biologiques. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir apremilast 30 mg deux fois par jour par voie orale, étanercept 50 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine ou un placebo pendant 16 semaines; tous les patients ont ensuite reçu apremilast 30 mg deux fois par jour. Le critère d'évaluation primaire était la réponse PASI 75 à la semaine 16 des patients traités par l'apremilast

comparée au placebo. Un critère d'évaluation secondaire était la réponse PASI-75 des patients traités par l'étanercept comparée au placebo. L'étude ne ciblait pas une comparaison statistique entre apremilast et l'étanercept, mais plutôt une comparaison des traitements actifs avec le placebo. Ainsi que présenté dans le tableau ci-dessous, des améliorations significatives du pourcentage de patients atteignant une réponse PASI-50,-75 et -90 et un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) ont chaque fois été observées chez les patients traités par l'apremilast resp. étanercept par rapport au placebo.

Tableau 6: Réponse clinique à la semaine 16 dans l'étude LIBERATE (mITT^a; LOCF)

	Placebo	Apremilast 30 mg deux fois par jour	Étanercept 50 mg une fois par semaine
N	84	83	83
PASI ^b -75, n (%)	10 (11,9)	33 (39,8)	40 (48,2)
[IC bilatéral à 95%] ^c		[14,9; 40,1] ^e	[23,3; 48,5] ^e
PASI-50, n (%)	28(33,3)	52 (62,7)	69 (83,1)
[IC bilatéral à 95%] ^c		[14,9; 43,9] ^f	[36,9; 62,7] ^f
PASI-90, n (%)	3 (3,6)	12 (14,5)	17 (20,5)
[IC bilatéral à 95%] ^c		[2,0; 19,2] ^g	[7,2; 26,1] ^g
Score sPGA- ^d de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi), n (%)	3 (3,6)	18 (21,7)	24 (28,9)
[IC bilatéral à 95%] ^c		[8,4; 27,7] ^h	[14,8; 35,5] ^h

^a mITT = modified Intent-to-Treat (intention de traiter modifiée).

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

^c L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95% a été calculé à l'aide du test CMH stratifié selon le BMI pour évaluer la différence contre placebo.

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

^e Pour PASI 75: p <0,0001 pour les comparaisons apremilast vs. placebo et étanercept vs. placebo.

^f Pour PASI 50: p = 0,0002 pour apremilast vs. placebo et p <0,0001 pour étanercept vs. placebo.

^g Pour PASI 90: p = 0,0169 pour apremilast vs. placebo et p <0,0009 pour étanercept vs. placebo.

^h Pour le score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi): p = 0,0005 pour apremilast vs. placebo et p <0,0001 pour étanercept vs. placebo.

Pharmacocinétique

Absorption

L'apremilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73%; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en un temps (t_{max}) médian d'environ 2,5 heures. La

pharmacocinétique de l'aprémilast est linéaire, avec une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition systémique dans l'éventail de doses de 10 mg à 100 mg par jour. L'accumulation est minimale lorsque l'aprémilast est administré une fois par jour; elle est d'environ 53% chez les volontaires sains et de 68% chez les patients atteints de psoriasis en cas d'administration deux fois par jour. L'administration avec des aliments ne modifie pas sa biodisponibilité. L'aprémilast peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution

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

Métabolisme

L'aprémilast est fortement métabolisé à la fois par les voies du CYP et d'autres voies non-CYP, entre autres l'oxydation, l'hydrolyse et la conjugaison, ce qui permet de penser qu'il est peu probable que l'inhibition d'une seule voie d'élimination provoque une interaction médicamenteuse notable. Le métabolisme oxydatif de l'aprémilast est induit principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2A6. Après administration orale, l'aprémilast est le principal composant dans la circulation sanguine. L'aprémilast est fortement métabolisé, 3% et 4% seulement de la molécule mère administrée étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et les fèces respectivement. Le principal métabolite en circulation est le glucuroconjugué de l'aprémilast O-déméthylé (M12, inactif).

L'aprémilast n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aprémilast administré de façon concomitante avec des substrats des isoenzymes CYP modifie la clairance ou l'exposition aux substances actives métabolisées par ces isoenzymes du CYP.

L'aprémilast est un substrat et un faible inhibiteur de la glycoprotéine P ($CI > 50 \mu M$) *in vitro*.

In vitro, l'aprémilast n'a pas ou que peu d'effet inhibiteur ($IC_{50} > 10 \mu M$) sur les transporteurs d'anions organiques (OAT) OAT 1 et OAT 3, sur le transporteur de cations organiques (OCT) OCT 2, sur les protéines de transport des anions organiques (OATP) OATP 1B1 et OATP 1B3 ou sur la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) et n'est pas un substrat de ces transporteurs. Des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes sont donc improbables en cas d'administration concomitante de l'aprémilast et de médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs.

Élimination

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

les fèces, environ respectivement 3% et 4% de la dose radioactive étant récupérés sous forme d'aprémilast inchangé dans les urines et les fèces.

Cinétique pour certains groupes de patients

Pharmacocinétique chez les patients âgés

L'aprémilast a été étudié chez des volontaires sains jeunes et âgés. Chez les sujets âgés (65 à 85 ans), l'ASC de l'aprémilast est plus élevée d'environ 13% et la C_{max} d'environ 6% que chez les sujets jeunes (18 à 55 ans). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé. Il n'existe que peu de données pharmacocinétiques chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'aprémilast n'est pas significativement différente entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les volontaires sains appariés (n=8 dans chaque groupe).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, l'ASC de l'aprémilast a diminué de ~14%, tandis que la C_{max} a augmenté de ~6%; chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, l'ASC de l'aprémilast a augmenté de ~23%, tandis que la C_{max} a diminué de ~13%.

Chez les 8 sujets avec une insuffisance rénale sévère, ayant reçu une dose unique de 30 mg d'aprémilast, l'ASC et la C_{max} de l'aprémilast ont augmenté respectivement d'environ 89% et 42%. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe <30 ml/min/1,73 m² ou ClCr <30 ml/min). Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés.

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique

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

Données précliniques

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Dans une étude de fertilité chez la souris mâle, une dose d'aprémilast jusqu'à 50 mg/kg/jour par voie orale (correspondant à environ 3 fois l'exposition clinique) n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle.

Dans une étude de toxicité sur la fertilité de souris femelles et le développement embryonnaire et foetal, menée avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, un allongement des cycles œstraux, une augmentation de la durée d'accouplement et des pertes post-implantation ont été observés à partir d'une dose de 20 mg/kg/jour. Malgré cela, toutes les souris se sont accouplées et les taux de gestation n'ont pas été affectés. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur la fertilité femelle était de 10 mg/kg/jour (1 fois l'exposition clinique).

Développement embryonnaire et fœtal

Dans une étude de fertilité et de toxicité sur la fertilité de souris femelles et le développement embryonnaire et fœtal, menée avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, des augmentations du poids absolu et/ou relatif du cœur des mères ont été constatées aux doses ≥ 20 mg/kg/jour. Une augmentation des résorptions précoces et un retard d'ossification ont été observés aux doses ≥ 20 mg/kg/jour. Une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification de l'os supraoccipital ont été observés aux doses ≥ 40 mg/kg/jour. Chez la souris, la DSENO en termes de toxicité maternelle et sur le développement embryofœtal était de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique). Aucune malformation liée au traitement n'a été observée jusqu'à la dose maximale de 80 mg/kg/jour (4 fois l'exposition clinique).

Dans une étude de toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal chez le singe, l'administration par voie orale de doses de 20, 50, 200 et 1000 mg/kg/jour a mené à une augmentation dose-dépendante des pertes prénatales (avortement spontané) à des doses à partir de 50 mg/kg/jour. Aucun effet lié au médicament expérimental n'a été observé en termes de pertes prénatales à des doses de 20 mg/kg/jour (1,4 fois l'exposition clinique). Chez le singe, aucun effet lié au traitement sur le développement fœtal ni aucune malformation n'ont été observés jusqu'à la dose la plus élevée analysée dans cette étude, de 1000 mg/kg/jour (3,5 fois l'exposition clinique). Toutefois, les fœtus avortés n'ont pas été examinés.

Développement pré- et postnatal

Dans une étude du développement pré- et postnatal, l'aprémilast a été administré par voie orale à des souris gestantes aux doses de 10, 80 et 300 mg/kg/jour du 6^e jour de gestation au 20^e jour d'allaitement. Des réductions du poids et de la prise de poids des mères et la mort d'un animal associée à des complications de la mise bas ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour. Des signes cliniques de toxicité maternelle associée à la mise bas ont également été observés chez deux souris recevant respectivement 80 et 300 mg/kg/jour. Une augmentation de la mortalité péri- et postnatale des petits et une diminution du poids des petits pendant la première semaine d'allaitement ont été observées aux doses ≥ 80 mg/kg/jour (≥ 4 fois l'exposition clinique). Il n'a pas été mis en évidence d'effets liés à l'aprémilast sur la durée de la gestation, le nombre de souris gestantes à la fin de la période de gestation et le nombre de souris ayant mis bas, ni d'effets sur le développement des petits après le 7^e jour postnatal. La mortalité et les effets sur le développement des petits observés pendant la première semaine de la période postnatale étaient probablement liés à la toxicité de l'aprémilast pour les petits (diminution du poids et de la viabilité) et/ou au manque de soins maternels (incidence plus élevée d'absence de lait dans l'estomac des petits). Tous les effets sur le développement ont été observés pendant la première semaine de la période postnatale. Aucun autre effet lié à l'aprémilast n'a été constaté pendant les autres périodes de développement avant et après le sevrage, y compris sur les paramètres de maturation sexuelle, du comportement général, du comportement d'accouplement, de la fertilité et les paramètres utérins. Chez la souris, la DSENO

pour la toxicité maternelle et la génération F1 était de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique [ASC]).

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité chez la souris (à des doses jusqu'à 1000 mg/kg/jour, ce qui correspond à 8,8 fois l'exposition clinique) et le rat (jusqu'à 20 mg/kg/jour chez le rat mâle, ce qui correspond à 0,08 fois l'exposition clinique et jusqu'à 3 mg/kg/jour chez le rat femelle, ce qui correspond à 1,1 fois l'exposition clinique) n'ont pas indiqué de carcinogénicité liée au traitement par l'aprémilast.

Génotoxicité

L'aprémilast n'est pas génotoxique.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C. Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

70016 (Swissmedic).

Présentation

Apremilast Devatis Étui d'initiation (4x 10 mg, 4x 20 mg, 19x 30 mg) contenant 27 comprimés pelliculés [B]

Apremilast Devatis 30 mg: emballages de 56 comprimés pelliculés [B]

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Août 2020.