

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-APREAMILAST

Comprimés d'aprémilast

30 mg

Immunosuppresseur sélectif

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive,
Mississauga, Ontario
L5T 2M3

Date de révision :
le 2 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation: 244887

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32

P^rMINT-APREMILAST

Comprimés d'aprémilast

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique/ concentrations	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 30 mg	Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinyle, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**• Psoriasis en plaques**

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

Limites quant à l'utilisation :

L'aprémilast n'a pas fait l'objet d'études en association avec d'autres traitements par voie générale (classiques ou biologiques) ou avec la photothérapie pour le psoriasis et n'est donc pas indiqué dans ce contexte.

• Arthrite psoriasique

MINT-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 antirhumatismal modifiant la maladie (ARMM), qui ne l'ont pas toléré ou chez qui il est contre-indiqué.

• Maladie de Behçet

MINT-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 MINT-APREMILAST (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**). Aucune différence globale n'a été observée quant à l'efficacité de l'aprémilast 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. MINT-APREMILAST doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans ou plus.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de l'aprémilast n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. MINT-APREMILAST ne doit pas être utilisé chez cette population.

CONTRE-INDICATIONS

MINT-APREMILAST (aprémilast) 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 une 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. L'incidence des cas de tachyarythmie a été de 0,2 % chez les patients sous placebo et de 0,6 % chez les patients sous aprémilast à 30 mg b.i.d. Parmi ces événements, la fibrillation auriculaire s'est présentée selon une incidence de 0,1 % chez les patients sous placebo et de 0,3 % chez les patients sous aprémilast. 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**).

Système endocrinien et métabolismePerte 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 MINT-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 de MINT-APREMILAST doit être envisagé.

Appareil digestifDiarrhée, 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 de MINT-APREMILAST.

Lors d'études cliniques, l'aprémilast a été associé à des réactions indésirables graves, tels que diarrhée, nausées ou vomissements (incidence 0,11 %). Dans les rapports suivant sa mise en marché, l'aprémilast 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 de MINT-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 MINT-APREMILAST à ces patients.

Lactose

Les comprimés MINT-APREMILAST renferment du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose devraient s'abstenir de prendre MINT-APREMILAST.

Système immunitaire

L'aprémilast n'a pas fait l'objet d'études chez des patients souffrant de graves maladies immunologiques ou 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. MINT-APREMILAST doit être utilisé avec prudence chez ces patients. MINT-APREMILAST n'est pas recommandé en association avec de puissants immunosuppresseurs, y compris, les traitements biologiques et la cyclosporine (voir **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Système neurologique

L'aprémilast a été associé à une incidence 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 MINT-APREMILAST avec leurs patients et/ou leurs aidants.

Troubles psychiatriques

Dépression

Lors des études de Phase III sur le psoriasis, le traitement par l'aprémilast a été associé à une augmentation des effets indésirables de dépression durant la période avec témoins sous placebo. L'incidence de la dépression ou de l'humeur dépressive a été de 1,44 % avec l'aprémilast à 30 mg b.i.d. et de 0,48 % avec le placebo. Dans les études de Phase II/III, l'incidence des cas graves de dépression ou d'idées suicidaires a été de < 0,5 % chez les patients traités par l'aprémilast à 30 mg b.i.d. Des incidences similaires ont été observées lors des études sur l'arthrite psoriasique et la maladie de Behçet.

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

Troubles rénaux

On recommande une réduction de la posologie de MINT-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'aprémilast 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 MINT-APREMILAST.

Populations particulières

Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'aprémilast chez les femmes enceintes. MINT-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 pour issues de grossesse indésirables

Un Programme de surveillance accrue pour issues de grossesse indésirables a été mis sur pied pour recueillir de l'information sur l'effet de l'exposition à MINT-APREMILAST pendant la grossesse. Les médecins sont encouragés à inscrire les femmes enceintes dans le Programme de surveillance accrue pour issues de grossesse indésirables en appelant le 1-877-398-9696 ou en visitant www.mint-apremilast.com

Femmes qui allaient

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

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

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'aprémilast chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Par conséquent, MINT-APREMILAST ne doit pas être utilisé chez cette population.

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 MINT-APREMILAST (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**). Les données cliniques sur les patients de 75 ans ou plus sont limitées. MINT-APREMILAST doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans ou plus.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Poids

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

Fonction rénale

On recommande une évaluation de la fonction rénale avant de commencer MINT-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). L'incidence 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 % chez les 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 étaient rentrés dans l'ordre dans les deux semaines suivant leur survenue. Ces événements ont pour la plupart été d'intensité légère, l'incidence des événements graves ayant varié de 0,1 % à 0,6 %.

Durant la période d'exposition à l'aprémilast au cours des essais pivots sur le psoriasis, l'événement indésirable grave le plus fréquent chez les patients exposés à l'aprémilast a été la néphrolithiasie (0,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'arrêt du traitement chez les patients sous aprémilast 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 signalées ($\geq 5\%$). L'incidence 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, l'incidence des épisodes graves variant de 0,2 % à 0,6 %.

Durant la période d'exposition à aprémilast lors des essais pivots sur l'arthrite psoriasique, les événements indésirables graves les plus courants chez les patients exposés à aprémilast ont été l'arthropathie psoriasique (0,6 %), 6 cas sur ces 7 étaient des femmes. Les effets indésirables les plus courants ayant entraîné l'abandon chez les patients sous aprémilast 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 ($\geq 10\%$) 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 aprémilast 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 courants ayant entraîné l'abandon du traitement chez les patients sous aprémilast 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des 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 attribué aléatoirement le placebo et 832 sujets, au moins une dose d'aprémilast à 30 mg b.i.d. En incluant les sujets sous placebo qui sont passés à l'aprémilast à 30 mg b.i.d. à la Semaine 16, en tout, 1 184 sujets ont été exposés à MINT-APREMILAST à 30 mg b.i.d. Et en tout, 564 sujets ont reçu de l'aprémilast à 30 mg b.i.d. pendant au moins 52 semaines. Les patients variaient en âge de 18 à 83 ans, l'âge médian global était de 46 ans.

Tableau 1. Événements indésirables associés au traitement selon une incidence $\geq 2\%$ chez les sujets, peu importe le groupe traité, et une incidence plus grande avec l'aprémilast qu'avec le placebo durant les Semaines 0-16 (données PSOR de Phase III regroupées)

Classification par appareil, système et organe	Sujets selon le traitement initial à la Semaine 0	
	Placebo (N = 418)	Aprémilast 30 mg b.i.d. (N=832)
	Terme privilégié	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)
Malaise abdominal	6 (1,4)	18 (2,2)
Selles fréquentes	1 (0,2)	17 (2,0)
Douleur abdominale	6 (1,4)	17 (2,0)
Douleur abdominale haute	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 au point d'administration		
Fatigue	6 (1,4)	25 (3,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Baisse de l'appétit	4 (1,0)	23 (2,8)
Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	4 (1,0)	20 (2,4)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	4 (1,0)	20 (2,4)

L'aprémilast 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 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, à l'aprémilast à 20 mg deux fois par jour ou à l'aprémilast à 30 mg deux fois par jour. L'âge des patients variait de 18 à 83 ans, avec un âge médian global de 51 ans.

Tableau 2. Événements indésirables associés au traitement selon une incidence $\geq 1\%$ chez les sujets, peu importe le groupe traité, et une incidence plus grande ($\geq 0,5\%$) avec l'aprémilast qu'avec le placebo durant les Semaines 0-16 (données APs de Phase III regroupées)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Patients tels qu'initialement traités à la Semaine 0	
	Placebo N = 495 n (%)	Aprémilast à 30 mg BID N = 497 n (%)
Troubles cardiaques		
Palpitations	1 (0,2)	5 (1,0)
Troubles digestifs		
Diarrhée ^a	14 (2,8)	83 (16,7)
Nausées ^a	22 (4,4)	76 (15,3)
Vomissements ^a	4 (0,8)	19 (3,8)
Douleur abdominale haute	1 (0,2)	13 (2,6)
Douleur abdominale	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)
Flatulence	1 (0,2)	7 (1,4)
Troubles généraux et problèmes 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		
Perte de poids	2 (0,4)	7 (1,4)
Troubles du système nerveux		
Céphalées ^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 aprémilast à 30 mg b.i.d.; un patient traité par l'aprémilast à 20 mg b.i.d. a présenté une réaction indésirable grave au médicament sous forme de diarrhée. Un patient traité par MINT-APREMILAST à 30 mg b.i.d. a manifesté une réaction indésirable grave au médicament sous forme de céphalées.

L'aprémilast a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, randomisée 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 randomisés pour recevoir l'aprémilast 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'aprémilast 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 incidence $\geq 5\%$, peu importe le groupe traité, et une incidence plus grande ($\geq 1\%$) avec l'aprémilast qu'avec le placebo durant les Semaines 0-12 (étude RELIEF)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Patients tels qu'initialement traités à la Semaine 0	
	Placebo (N = 103) n (%)	Aprémilast à 30 mg BID (N = 104) n (%)
Diarrhée ^a	21 (20,4)	43 (41,3)
Nausées ^a	11 (10,7)	20 (19,2)
Céphalées	11 (10,7)	15 (14,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (4,9)	12 (11,5)
Douleur abdominale haute	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 moins fréquents lors des essais cliniques

Effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients sous aprémilast lors des essais cliniques sur l'arthrite psoriasique et selon une incidence d'au moins 0,5 % de plus qu'avec le placebo, chez moins de 2 % des patients sous aprémilast (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 aprémilast parmi des populations de patients atteints de la malade de Behçet et selon une incidence d'au moins 1 % de plus qu'avec le placebo :

- **Troubles cardiaques** : palpitations
- **Troubles gastro-intestinaux** : distension abdominale, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien
- **Trouble du système immunitaire** : hypersensibilité
- **Infections et infestations** : bronchite, grippe, pharyngite, pneumonie, rhinite
- **Examens** : perte de poids
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : baisse de l'appétit
- **Troubles de l'appareil musculosquelettique 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** : érythème

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

Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Troubles gastro-intestinaux : 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'aprémilast n'est pas un inhibiteur des cytochromes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 ni un inducteur des cytochromes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4. L'aprémilast 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, MINT-APREMILAST risque peu d'entraîner des interactions médicamenteuses 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 médicamenteuses

Aucune interaction significative n'a été observée lorsque 30 mg d'aprémilast 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'aprémilast 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'aprémilast. La coadministration de la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 (p. ex., phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) avec MINT-APREMILAST n'est donc pas recommandée (Tableau 4).

Cyclosporine

L'aprémilast n'a pas été évalué et n'est pas indiqué en association avec de puissants immunosuppresseurs (p. ex., cyclosporine, tacrolimus). MINT-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 biologiques

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

Tableau 4. Interactions médicamenteuses avérées ou potentielles

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'aprémilast a donné lieu à une réduction de l'ASC et de la C_{max} de l'aprémilast d'environ 72 % et 43 %, respectivement et pourrait entraîner une diminution de la réponse clinique à l'aprémilast.	MINT-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 <i>die</i>) avec une dose simple (20 mg) d'aprémilast a fait augmenter l'ASC _{0-∞} et la C_{max} moyennes de l'aprémilast d'environ 36 % et 5 %, respectivement, ce qui n'est pas cliniquement significatif.	MINT-APREMILAST peut être coadministré avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 comme le kétoconazole. Aucun ajustement posologique de MINT-APREMILAST n'est nécessaire lors d'une coadministration.
Méthotrexate	EC	On n'a observé aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre l'aprémilast (30 mg b.i.d.) 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'aprémilast en association avec le méthotrexate n'ont pas été établies. Par conséquent, leur coadministration N'EST PAS INDIQUÉE.
Contraceptifs oraux	EC	On n'a noté aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre l'aprémilast (30 mg b.i.d.) et les contraceptifs oraux renfermant de l'éthinylestradiol (0,035 mg) et du norgestimate (0,18 mg/0,215 mg/0,25 mg).	MINT-APREMILAST peut être pris avec des contraceptifs oraux, sans interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. Aucun ajustement posologique de MINT-APREMILAST n'est requis lors d'une coadministration.

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interaction médicaments-plantes médicinales

Le millepertuis est un puissant inducteur du CYP3A4 et sa coadministration avec MINT-APREMILAST peut entraîner une perte d'efficacité ou une réduction de la réponse clinique et n'est pas recommandée.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'aprémilast n'a pas été évalué en association avec de puissants immunosuppresseurs ou avec des agents biologiques pour le psoriasis et 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, MINT-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'aprémilast.

Dose recommandée et ajustement posologique

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

La dose recommandée de MINT-APREMILAST est de 30 mg deux fois par jour. Les comprimés MINT-APREMILAST peuvent être pris avec ou sans aliments. Un calendrier d'ajustement initial est nécessaire comme l'indique le [Tableau 5](#) ci-dessous, pour réduire les risques de symptômes gastro-intestinaux.

Veuillez noter : MINT-APREMILAST n'est pas disponible en comprimée à 10 mg et à 20 mg. Lors de la période d'ajustement de la dose, on devrait utiliser les comprimés d'aprémilast à 10 mg et à 20 mg qui sont disponibles sur le marché.

Tableau 5. Calendrier d'ajustement posologique

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

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les personnes âgées (≥ 65 ans). Comme on dispose de peu de données sur les patients très âgés (≥ 75 ans), MINT-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'aprémilast n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. La dose maximale recommandée de MINT-APREMILAST est de 30 mg une fois par jour chez les grands insuffisants rénaux (clairance de la créatinine [ClCr] inférieure à 30 mL par minute selon la méthode de Cockcroft et Gault). Pour un ajustement posologique initial, utiliser uniquement la dose du matin au Tableau 4 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 de MINT-APREMILAST, ils doivent continuer avec le comprimé suivant, à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée.

Administration

Les comprimés MINT-APREMILAST doivent être avalés entiers. Il ne faut ni écraser ni couper ni mâcher les comprimés.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, 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, communiquer avec le Centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'aprémilast est un inhibiteur à petite molécule de la phosphodiestérase 4 (PDE4), qui agit par voie intracellulaire en modulant un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

L'inhibition de la phosphodiestérase 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.

Pharmacodynamique

Lors des essais cliniques réalisés chez des patients psoriasiques, l'aprémilast 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 inducible (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, randomisée, portant sur des doses multiples, et répartie sur quatre périodes avec permutation des groupes a été effectuée pour mesurer les effets de l'aprémilast sur divers paramètres (intervalles) ECG chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé ($N = 60$). L'aprémilast a été testé à une dose thérapeutique (30 mg b.i.d. aux Jours 1-4 et 30 mg *die* au Jour 5) et à une dose supraphéraputique (50 mg b.i.d. aux Jours 1-4 et 50 mg *die* au Jour 5). L'aprémilast à 30 mg et à 50 mg n'a pas exercé d'effet notable sur les intervalles 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 vs placebo de 3,4 bpm (IC à 90 % : 1,1 - 5,6) après 2 h. Pour le groupe recevant la dose supraphéraputique de 50 mg b.i.d., 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 vs 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'aprémilast 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 b.i.d. (N = 166)	382 (36,4)	9,67 (22,3)	3 425 (42,0)	8,76 (41,2)	122 (24,4)
Arthrite psoriasique 30 mg b.i.d. (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; b.i.d. = deux fois par jour; C_{max} = concentration maximale; CL/F : clairance apparente; t_{1/2} = demi-vie terminale; VF/L : volume de distribution apparent.

A noter : Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (coefficients de variation [%]).

Absorption :

L'aprémilast 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'aprémilast 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 l'éventail des doses administrées 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'aprémilast, de 0,75 heure; par conséquent, MINT-APREMILAST peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution :

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

Métabolisme :

Après une administration orale chez l'être humain, l'aprémilast est un élément circulant majeur (45 %), suivi du métabolite inerte M12 (39 %), un conjugué glucuronide de l'aprémilast O-déméthylé. Il est largement métabolisé chez l'être humain, avec jusqu'à 23 métabolites reconnus dans le plasma, l'urine et les selles. L'aprémilast est métabolisé par le métabolisme oxydatif des cytochromes (CYP), suivi de la glucuronidation et de l'hydrolyse non médiaée par les CYP. *In vitro*, la métabolisation de l'aprémilast par les CYP est surtout médiaée par le CYP3A4, avec une contribution mineure des CYP1A2 et CYP2A6.

Excrétion :

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

Populations et maladies particulières

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'aprémilast n'ont pas été établies chez les enfants et l'aprémilast 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'aprémilast chez de jeunes adultes et des sujets âgés en bonne santé. L'exposition à l'aprémilast chez les sujets âgés (de 65 à 85 ans) aux plans de l'ASC et de la C_{max} a été d'environ 13 % et 6 % respectivement plus élevée 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'aprémilast (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Sexe

Lors d'une étude pharmacocinétique sur l'aprémilast chez des volontaires en bonne santé, l'exposition (ASC_{0-∞}) 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'aprémilast.

Race

La pharmacocinétique de l'aprémilast chez des sujets chinois et japonais de sexe masculin en bonne santé est comparable à celle que l'on observe chez les sujets de sexe masculin en bonne santé. Les analyses pharmacocinétiques fondées sur les données regroupées des études de Phase I ont montré que l'exposition à l'aprémilast est également similaire entre les gens de race blanche d'origine hispanique ou non et chez les Afro-américains. L'exposition (ASC_{0-∞}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'aprémilast.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'aprémilast a été caractérisée chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique modérée (catégorie Child Pugh B) et grave (catégorie Child Pugh C). L'ASC_{0-∞}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 grands insuffisants hépatiques, avec des intervalles de confiance plus larges autour des ratios de moyennes géométriques et elles ne sont pas considérées cliniquement significatives (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale

Chez huit sujets souffrant de légère insuffisance rénale à qui on a administré une dose simple de 30 mg d'aprémilast, l'ASC_{0-∞} a diminué d'environ 14 % et la C_{max} a augmenté d'environ 6 %. Chez les sujets souffrant d'insuffisance modérée, l'ASC_{0-∞} a augmenté d'environ 23 % et la C_{max} a diminué d'environ 13 %. Ces changements de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} ne sont pas considérés cliniquement significatifs (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez huit sujets souffrant de grave insuffisance rénale à qui on a administré une dose simple de 30 mg d'aprémilast, l'ASC_{0-∞} et la C_{max} de l'aprémilast ont augmenté d'environ 88 % et 42 %, respectivement. Ces changements de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} sont considérés 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé enrobé beige ayant une forme circulaire et biconvexe contient de l'aprémilast et les ingrédients inertes suivants : cellulose microcristalline, monohydrate de lactose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, alcool polyvinyle, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir.

Les comprimés sont offerts selon les teneurs et conditionnements suivants :

Conditionnement	Teneur des comprimés	Description
Flacons de 60 comprimés	30 mg	
Plaquettes alvéolées de 56 comprimés	8 plaquettes alvéolées de 7 comprimés de 30 mg chacune	Le comprimé à 30 mg est beige; il porte l'inscription gravée « U 49 » sur une face et rien sur l'autre.

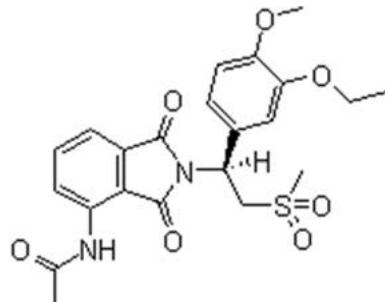
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES****Substance pharmaceutique**

Nom propre : Aprémilast

Nom chimique : N-[2-[(1S)-1-(3-éthoxy-4-méthoxyphényl)-2-(méthylsulfonyl)éthyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-iso-indol-4-yl]acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₄N₂O₇S 460,5 g/mL

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'aprémilast est une poudre cristalline, non hygroscopique, de blanche à jaune pâle avec un point de fusion d'environ 156,1 °C. Il est légèrement soluble dans l'acetonitrile et dans le diméthylsulfoxyde et pratiquement insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisé, à dose unique (1 x 30 mg) à répartition aléatoire, comportant deux périodes, deux traitements et deux séquences, a été menée auprès de 36 sujets adultes en santé et à jeun, de sexe masculin, dans le but de comparer la biodisponibilité de MINT-APREMILAST (Mint Pharmaceuticals Inc.) à celle d'^{Pr}OTEZLA® (Celgene Inc.). Un résumé des données provenant des 32 sujets qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Aprémilast (1 x 30 mg)	
			Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)	Rapport des moyennes géométriques %
ASC _T (ng.h/mL)	3368,00 3585,228 (36,7)	3315,93 3506,13 (33,1)	101,0	95,1 - 107,2
ASC _I (ng.h/mL)	3452,77 3687,24 (37,6)	3406,70 3609,32 (33,6)	100,8	95,0 - 106,9
C _{max} (ng/mL)	419,94 441,36 (32,1)	410,78 424,81 (26,1)	101,2	93,4 - 109,5
T _{max} ³ (h)	2,88 (0,67 - 6,00)	3,00 (1,00 - 5,50)		
T _½ ⁴ (h)	6,57 (20,1)	6,49 (23,9)		

¹ Comprimé MINT-APREMILAST, 30 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.).

² Comprimé ^{Pr}OTEZLA® (aprémilast), 30 mg (Celgene Inc.) achetés au Canada.

³ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette).

⁴ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Psoriasis en plaques

Caractéristiques démographiques et plan des études

Deux études multicentriques, randomisées à double insu avec témoins sous placebo (les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) ont regroupé en tout 1 257 patients de 18 ans ou plus porteurs d'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 au 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'aine, de shampoing à base de goudron de houille et/ou de préparations à base d'acide salicylique pour le cuir chevelu.

L'efficacité de l'aprémilast 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 vus répartir aléatoirement selon un rapport 2:1 à l'aprémilast à 30 mg b.i.d. ou à un placebo pendant 16 semaines (phase avec témoins sous placebo). Tous les patients ont commencé le médicament de l'étude avec un ajustement posologique échelonné sur cinq jours. Des Semaines 16 à 32, tous les patients ont reçu l'aprémilast à raison de 30 mg b.i.d. (phase d'entretien). Des Semaines 32 à 52, un sous-groupe sélectionné de patients a été soumis à une phase de retrait randomisé du traitement.

Dans les deux études, le paramètre principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI-75 à la Semaine 16. Le paramètre secondaire majeur 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 de départ étaient généralement similaires entre les groupes traités 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 neuf 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 (éventail)	Sexe
PSOR-008 ESTEEM 1	Étude multicentrique, randomisée à double insu avec témoins sous placebo de 52 semaines	Aprémilast à 30 mg, deux fois par jour PO; placebo	n = 844	46,0 (18,82)	M = 573 F = 271
PSOR-009 ESTEEM 2	Étude multicentrique, randomisée à double insu avec témoins sous placebo de 52 semaines	Aprémilast à 30 mg, deux fois par jour PO; placebo	n = 411	45,4 (18,83)	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 de psoriasis en plaques était de 19 ans (médiane 16,6 ans). En tout, 18 % des patients présentaient un problème d'arthrite psoriasique.

Environ 35 % des patients n'avaient encore jamais reçu de photothérapie ni de traitement par voie générale classique ou 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 biologique pour leur psoriasis.

Résultats des études

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 7 ci-dessous. L'aprémilast 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 vs 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 aprémilast lors de l'étude ESTEEM 1 et de 18 % dans le groupe sous placebo et 13 % dans le groupe sous aprémilast lors de l'étude ESTEEM 2.

Tableau 8. Réponse clinique à la Semaine 16a lors des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (EAIb; DORc)

	Étude ESTEEM 1		Étude ESTEEM 2	
	Placebo	Aprémilast 30 mg b.i.d.	Placebo	Aprémilast 30 mg b.i.d.
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

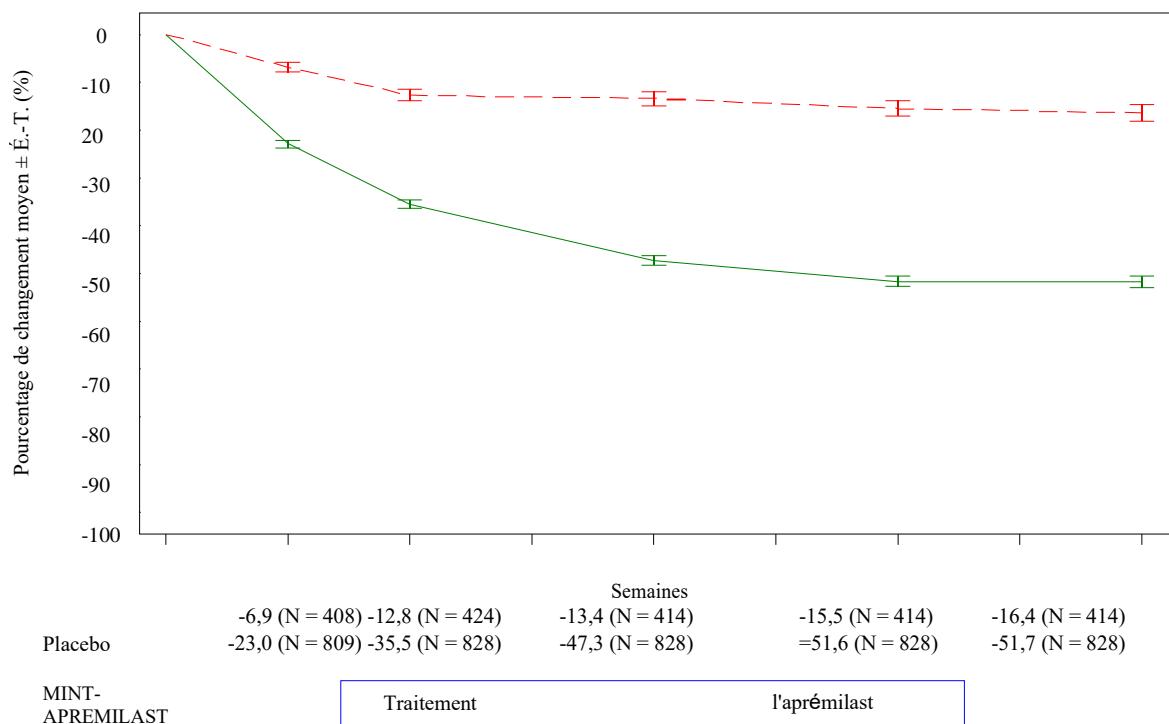
e ÉGMs = évaluation globale par le médecin-statique

f Paramètre secondaire

Le bienfait clinique de l'aprémilast sur le paramètre 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'antipsoriasiques et de la réponse aux traitements antipsoriasiques précédents. 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 montre les pourcentages de changement moyens du score PASI entre les Semaines 0 et 16. L'efficacité de l'aprémilast au-delà de la Semaine 32 n'a pas fait l'objet d'études adéquates.

Figure 1. Études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 : Pourcentage de changement moyen (amélioration) du score PASI entre les valeurs de départ et celles de la Semaine 16± écart-type (EAI, DOR)



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

Arthrite psoriasique

Caractéristiques démographiques et plan des études

L'innocuité et l'efficacité de l'apremilast ont été évaluées dans trois études multicentriques, randomisées, à double insu, avec témoins sous 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 antirhumatismaux modifiant la maladie (ARMM), ont fait l'objet d'une répartition aléatoire. Les patients inscrits à ces études avaient 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 au moyen d'un agent 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 soit un placebo (n = 496), à l'apremilast à 20 mg (n = 500) ou à l'apremilast à 30 mg (n = 497) administrés par voie orale deux fois par jour. Les patients pouvaient recevoir concomitamment 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 (équivalent 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 départ pour les 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 agents biologiques) ou > 1 anti-TNF biologique, étaient exclus.

Le paramètre 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 améliorée d'au moins 20 % étaient considérés non répondeurs. Les patients sous placebo qui étaient considérés non répondeurs ont fait l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire afin de recevoir, à l'insu, selon un rapport 1 :1, l'aprémilast 20 mg b.i.d. ou 30 mg b.i.d. Les patients déjà sous aprémilast ont continué de prendre le traitement initial. À la Semaine 24, tous les patients restants qui recevaient le placebo se sont vu attribuer aléatoirement à l'aprémilast à 20 mg b.i.d. ou à 30 mg b.i.d. Les caractéristiques démographiques de départ sont présentées au Tableau 8. En tout, 146 patients (9,8 %) avaient \geq 65 ans, dont 19 (1,3 %) avaient \geq 75 ans. Les sujets étaient principalement 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 communs 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 au moyen d'ARMM à petites molécules était signalé chez 76,4 % des patients et un traitement antérieur au moyen d'ARMM biologiques était signalé chez 22,4 % des patients. La majorité des patients recevaient un traitement concomitant au moyen d'au moins un ARMM, le plus courant étant MTX (54,5 %). L'aprémilast 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 des études	Posologie, voie d'administration	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
PSA-002 PALACE 1	Phase avec témoins sous placebo, 24 semaines, randomisée, à double insu, suivie d'une phase de prolongation de 28 semaines à double insu	Aprémilast à 30 mg deux fois par jour PO; aprémilast à 20 mg deux fois par jour PO; placebo	N = 504	50,4 (19, 83)	H = 249 F = 255
PSA-003 PALACE 2	Phase avec témoins sous placebo, 24 semaines, randomisée, à double insu, suivie d'une phase de prolongation de 28 semaines à double insu	Aprémilast à 30 mg deux fois par jour PO; aprémilast à 20 mg deux fois par jour PO; placebo	N = 484	50,9 (19, 80)	H = 209 F = 275
PSA-004 PALACE 3	Phase avec témoins sous placebo, 24 semaines randomisée, à double insu, suivie d'une phase de prolongation de 28 semaines à double insu	Aprémilast 30 mg deux fois par jour PO; Aprémilast 20 mg deux fois par jour PO; placebo	N = 505	49,7 (18, 77)	H = 236 F = 269

Résultats des études

Réponse clinique chez les patients atteints d'arthrite psoriasique

L'aprémilast 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 eu 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 au plan de la réponse ACR 20 jusqu'à 52 Semaines de traitement continu par l'aprémilast.

Tableau 10. Proportion de patients ayant eu 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	Aprémilast 30 mg b.i.d. ± ARMM N = 168	Placebo ± ARMM N = 159	Aprémilast 30 mg b.i.d. ± ARMM N = 162	Placebo ± ARMM N = 169	Aprémilast 30 mg b.i.d. ± 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 ≤ 0,01 pour aprémilast vs placebo.

À noter : Pour chaque étude, N correspond au nombre de patients randomisés 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 de données *post hoc* 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'aprémilast à 30 mg b.i.d. 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 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	Aprémilast 30 mg b.i.d.	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 au plan du fonctionnement physique

Les patients traités par l'aprémilast ont manifesté une amélioration statistiquement significative de leur fonctionnement physique, comme en témoigne le changement de score d'invalidité du questionnaire

d'évaluation de la santé HAQ-DI par rapport aux valeurs de départ, comparativement au placebo à la Semaine 16. Les réponses ajustées en fonction du placebo au score HAQ-DI chez les patients traités par l'aprémilast à 30 mg b.i.d. ont été -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

Caractéristiques démographiques et plan des études

Une étude multicentrique, contrôlée par placebo et randomisée (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 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 randomisation, mais aucune atteinte évolutive d'un organe principal. Aucun traitement concomitant contre la maladie de Behçet n'était autorisé.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir l'aprémilast 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'aprémilast 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 principal paramètre d'évaluation 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 aprémilast et placebo, respectivement.

Résultats de l'étude

Réponse clinique chez les patients atteints de la maladie de Behçet

La prise d'aprémilast 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'aprémilast à 30 mg deux fois par jour (différence de -1,1; IC à 95 % : -1,6 - -0,7).

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

Paramètre d'évaluation	Placebo N = 103	Aprémilast 30 mg b.i.d. 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 EVAb 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 à 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 %

ASC = aire sous la courbe; EVA = échelle visuelle analogique; IM = imputation multiple; INR = imputation des non-répondeurs; ITT = intention de traiter; MMMR = modèle à effets mixtes pour mesures répétées; Moy. = moyenne; MC = méthode des moindres carrés

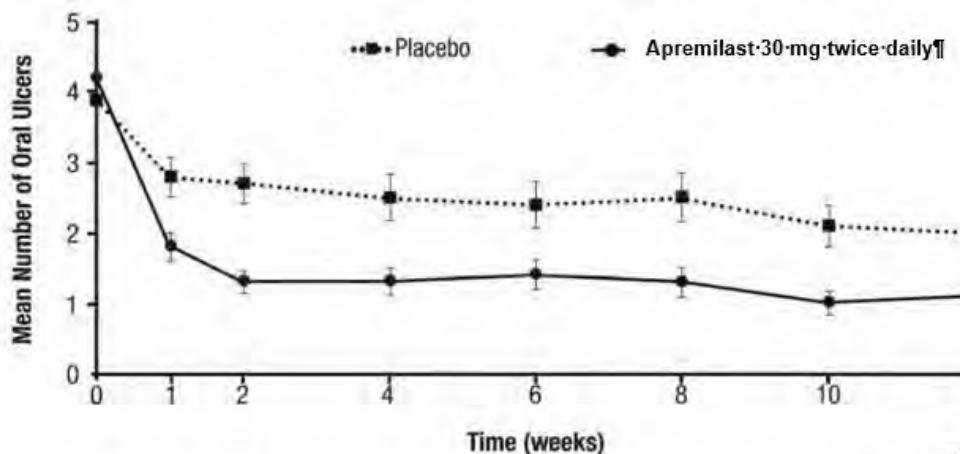
^a Valeur p < 0,0001 pour tous les sujets sous aprémilast contre le placebo

^b VA : 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 montre le nombre moyen d'aphtes buccaux pour chaque groupe de traitement à chaque visite, et la Figure 3 montre le score moyen de la douleur liée aux aphtes buccaux sur une échelle visuelle analogique pour chaque groupe de traitement à chaque visite.

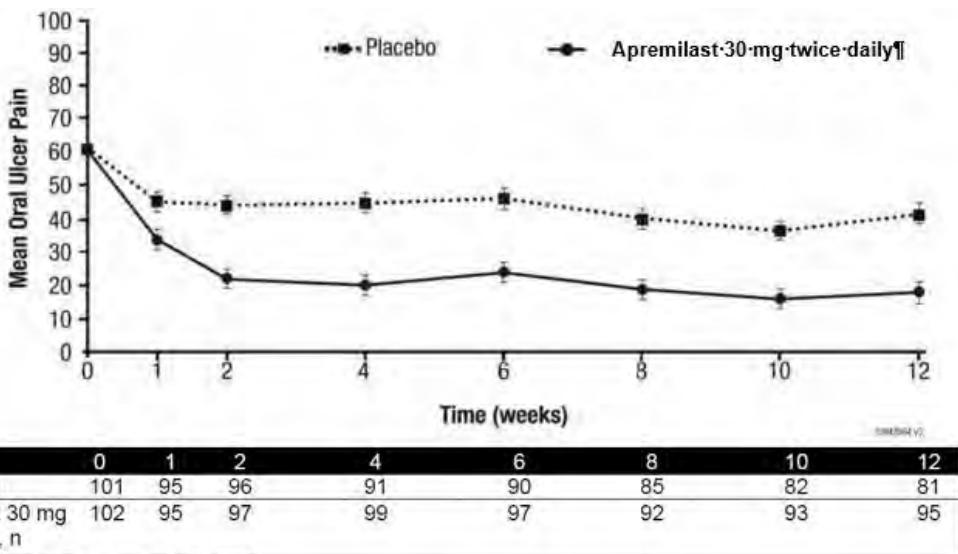
Figure 1. Nombre moyen d'aphtes buccaux aux différents points d'évaluation jusqu'à la semaine 12 (population en ITT)



Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	103	98	97	93	91	86	83	82
Apremilast 30 mg twice daily, n	104	101	101	101	98	94	94	97

ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

Figure 2. Scores moyens (\pm ET) 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)



ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

Oral ulcer pain was assessed on a 100-mm Visual Analog Scale with 0 = no pain and 100 = worst possible pain. Mean baseline Visual Analog Scale pain scores were 61.2 and 60.8 in the Apremilast 30 mg twice daily treatment group and placebo treatment group, respectively.

Sur les 104 patients randomisés au départ pour recevoir l'aprémilast 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'aprémilast est un inhibiteur à petite molécule sélectif de la phosphodiésterase (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 phosphodiésterase 4 fait augmenter les taux intracellulaires d'AMPc, qui en retour régulent 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- et anti-inflammatoires ont été associés à l'arthrite psoriasique et au psoriasis. Dans des modèles cellulaires, l'aprémilast inhibe la production de TNF- α dans les cellules mononucléaires de sang périphérique humain, les cellules synoviales, les cellules dendritiques plasmacytoides, 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 polymorphonucléaires. L'aprémilast a aussi inhibé la formation des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse.

L'aprémilast a été testé dans des modèles animaux d'inflammation rhumatologique et dermatologique aiguë. Chez la souris et le rat, l'aprémilast a réduit la production systémique aiguë de TNF- α de façon dose-dépendante. Dans un modèle d'arthrite murin, l'aprémilast 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'aprémilast 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 inflammatoires sur les greffons cutanés.

Des études pharmacodynamiques secondaires ont révélé que l'aprémilast 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'aprémilast a été associé à une diminution des cellules dendritiques et des lymphocytes T infiltrant les lésions cutanées dans l'épiderme et le 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'aprémilast pour le psoriasis en plaques rebelle, l'aprémilast a réduit l'épaisseur de l'épiderme lésionnel, diminué l'infiltration par les cellules dendritiques myéloïdes, les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles 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.

Pharmacocinétique clinique

L'aprémilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73 % et un pic plasmatique (C_{max}) survenant après un intervalle médian (t_{max}) d'environ 2,5 heures. La pharmacocinétique de l'aprémilast 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 l'éventail des doses administrées aux volontaires en bonne santé, soit de 10 à 100 mg par jour. La fixation de l'aprémilast 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'aprémilast est métabolisé par le métabolisme oxydatif des cytochromes (CYP), avec glucuronidation et hydrolyse non médiée par les CYP subséquentes. La clairance plasmatique de l'aprémilast est en moyenne d'environ 10 L/h chez les sujets en bonne santé, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 6 à 9 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

L'aprémilast 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 des doses répétées

L'aprémilast 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 (niveaux de 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 (niveaux de doses de 60, 180

et 600 mg/kg/jour; équivalent 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'aprémilast 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 comprenaient : 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'aprémilast incluent l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire bénigne du foie (souris) et une déplétion lymphoïde variable des tissus lymphoïdes (souris et rat).

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

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

Études de cancérogénicité

L'aprémilast 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, 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'aprémilast n'est pas génotoxique. L'aprémilast n'a pas induit de mutation lors du test d'Ames ou des tests d'aberrations chromosomiques menés sur des lymphocytes de sang périphérique humain mis en culture en présence ou en l'absence d'activation métabolique. L'aprémilast 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'aprémilast 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 embryofœtal

Dans une étude mixte de fertilité chez la souris femelle et de toxicité développementale embryofœtale, 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 précédent 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 gestantes 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 tarses ossifiés ont été observés aux doses ≥ 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'être 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'aprémilast franchit la barrière placentaire chez la souris. L'aprémilast ne s'est pas révélé tératogène chez la souris.

Dans une étude de toxicité développementale embryofœtale 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 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'aprémilast franchit la barrière placentaire chez le singe. L'aprémilast n'a pas été tératogène chez le singe.

Développement pré- et post-natal

Lors d'une étude de développement pré- et post-natal, l'aprémilast a été administré par voie orale à des souris gestantes 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'aprémilast a été détecté dans le lait des souris allaitantes. Une mortalité péri- et post-natale accrue chez les rejetons et une réduction de leur poids corporel durant la première semaine d'allaitement ont été observées avec les doses ≥ 80 mg/kg/jour (≥ 4 fois l'exposition clinique). La mortalité des rejetons et les effets sur leur développement observés durant la première semaine de la période post-natale ont probablement été attribuables à la toxicité liée à l'aprémilast 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'aprémilast 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 post-natal durant les périodes pré- 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 des Lignes directrices canadiennes pour la gestion du psoriasis en plaques. Lignes directrices canadiennes pour la gestion du psoriasis en plaques, 1^{re} édition, 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* Juin 2007; 156(6):1272-7.
3. Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, Rohane P, Zeldis JB, Hu CC et coll. An open- label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, aprémilast. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5):1529- 38.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et coll. 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 coll. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with aprémilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1020-1026.
6. Monographie de produit OTEZLA, Amgen Canada Inc., Date de révision : le 5 août 2020; Numéro de contrôle : 233030

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMINT-APREMILAST (Comprimés d'aprémilast)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MINT-APREMILAST (aprémilast) 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 de MINT-APREMILAST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MINT-APREMILAST est utilisé chez les adultes pour traiter :

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

MINT-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).

Effets de ce médicament :

MINT-APREMILAST appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiésterase 4 (PED4). Il renferme l'ingrédient actif aprémilast, qui agit en réduisant l'activité de la PDE4. Cela atténue l'inflammation de la peau et des articulations.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MINT-APREMILAST si :

- vous êtes allergique à l'aprémilast ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous souffrez de l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose
 parce que le lactose est un ingrédient non médicinal de MINT-APREMILAST.

- vous allaitez. On ignore si MINT-APREMILAST passe dans le lait maternel. MINT-APREMILAST ne doit pas être utilisé si vous allaitez.
- vous avez moins de 18 ans
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si MINT-APREMILAST peut causer du tort au bébé à naître. Si vous prenez MINT-APREMILAST pendant que vous êtes enceinte, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Programme de surveillance accrue pour issues de grossesse indésirables de MINT-APREMILAST.

L'ingrédient médicinal est :

Aprémilast

Les ingrédients non médicinaux sont :

Croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinyle, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 30 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez des antécédents d'un problème cardiaque appelé tachyarythmie (pouls rapide ou palpitations cardiaques);
- vous êtes atteint d'un maladie cardiaque 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 utilisez des immunosuppresseurs (comme la cyclosporine);
- vous avez des antécédents de dépression et/ou de pensées ou comportements suicidaires;
- vous êtes atteint d'hypotension;
- vous avez d'autres problèmes de santé;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

MINT-APREMILAST peut occasionner une perte de poids. Votre médecin devra surveiller votre poids régulièrement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

IMPORTANT : Veuillez lire attentivement

Les agents suivants peuvent interagir avec MINT-APREAMILAST :

- 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 votre psoriasis;
- agents biologiques, comme les anti-TNF et les anticorps dirigés contre l'unité p40 des IL-12/23;
- médicament dérivé de la plante médicinale millepertuis.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Dose usuelle chez l'adulte :

La dose recommandée est de 30 mg deux fois par jour. Lorsque vous commencez à prendre MINT-APREAMILAST, la dose doit être graduellement augmentée; par conséquent, vous devez suivre les directives posologiques ci-dessous.

Calendrier d'ajustement des doses :

JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3	
Matin	Soir	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

Veuillez noter : MINT-APREAMILAST n'est pas disponible en comprimée à 10 mg et à 20 mg. Lors de la période d'ajustement de la dose, on devrait utiliser les comprimés d'aprémilast à 10 mg et à 20 mg qui sont disponibles sur le marché.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une quantité excessive de MINT-APREAMILAST, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, le service des urgences de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MINT-APREAMILAST 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 banal)
- grippe (courbatures, fatigue, fièvre)
- baisse de l'appétit
- malaise abdominal, indigestion
- fatigue, troubles du sommeil
- maux de dos
- sensibilité ou douleur aux articulations
- étourdissements.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement se l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
Migraine	✓		
Dépression		✓	
Perte de poids		✓	
PEU FRÉQUENTS			
Palpitations : Battements de cœur rapides et/ou irréguliers	✓		
Réaction allergique : Éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Infection des poumons : essoufflement, respiration douloureuse et difficile, toux, sifflements respiratoires et fièvre		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement se 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 ou liquides			✓
Nausées graves : Envie de vomir			✓
Vomissements graves			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MINT-APREMILAST, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements ou pour obtenir la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, qui comprend les présents Renseignements pour le consommateur en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site web du fabricant www.mintpharmaceuticals.com, ou en signalant le 1-877-398-9696.

Ce feuillet a été préparé par :

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive, Mississauga, Ontario, L5T 2M3

Dernière révision : le 02 mars 2022

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez MINT-APREMILAST entre 15 °C et 30 °C.

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

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la [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 savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonez au numéro sans frais 1-866-234- 2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.